



# Étude rétrospective de l'efficacité des traitements anti-TNF $\alpha$ et des stratégies d'optimisation dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Chloé Melchior

## ► To cite this version:

Chloé Melchior. Étude rétrospective de l'efficacité des traitements anti-TNF $\alpha$  et des stratégies d'optimisation dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00830976

**HAL Id: dumas-00830976**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00830976>**

Submitted on 6 Jun 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2013

**THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

MELCHIOR Chloé

NEE LE 23 JUIN 1985 A NANTES

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE MERCREDI 10 AVRIL 2013

**Etude rétrospective de l'efficacité des  
traitements anti-TNF $\alpha$  et des stratégies  
d'optimisation dans les maladies  
inflammatoires chroniques de l'intestin**

Monsieur le Professeur Eric LEREBOURS

Monsieur le Professeur Guillaume SAVOYE

Monsieur le Professeur Philippe DUCROTTE

Monsieur le Professeur Anne-Marie LEROI

Monsieur le Professeur Olivier VITTECOQ



PRESIDENT DE JURY  
DIRECTEUR DE THESE

MEMBRES DU JURY

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2012 - 2013**  
**U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

**DOYEN :** Professeur Pierre FREGER

**ASSESSEURS :** Professeur Michel GUERBET  
 Professeur Benoît VEBER  
 Professeur Pascal JOLY  
 Professeur Bernard PROUST

**DOYENS HONORAIRES :** Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET – C. THUILLEZ

**PROFESSEURS HONORAIRES :** MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO-  
 J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION -, DESHAYES -  
 C. FESSARD – J.P. FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B.  
 HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph. LAURET - M.  
 LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P. LEMOINE - M<sup>le</sup> MAGARD - MM. B. MAITROT -  
 M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P.  
 PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C. SCHRUB  
 - R.SOYER - B.TARDIF -TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ - P.TRON -  
 C.WINCKLER - L.M.WOLF

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS**

M. Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno <b>BACHY</b>	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques <b>BENICHO</b>	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy <b>BONMARCHAND</b>	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
M. Jean-François <b>CAILLARD (Surnombre)</b>	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Alain <b>CRIBIER (Surnombre)</b>	HCN	Cardiologie
M. Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
M. Pierre <b>CZERNICHO</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale

M. Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b>	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean <b>DOUCET</b>	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
M. Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépatologie – Gastro - Entérologie
M. Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
M. Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
M. Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel <b>GODIN</b>	HB	Néphrologie
M. Philippe <b>GRISE</b>	HCN	Urologie
M. Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
M. Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
M. Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc <b>KUHN</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
M. Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
M. Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric <b>MALLET (Surnombre)</b>	HCN	Pédiatrie
M. Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	ORL
M. Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
M. Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Francis <b>MICHOT</b>	HCN	Chirurgie digestive

M. Bruno <b>MIHOUT</b> ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves <b>MILLIEZ</b>	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
M. Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
M. Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc <b>PERON</b>	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
M. François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>Mise en dispo</i> )	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépat – Gastro
Mme Céline <b>SAVOYE – COLLET</b>	HCN	Imagerie Médicale
M. Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence <b>THIBAUT</b>	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
M. Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
M. Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. François <b>TRON</b> ( <i>Surnombre</i> )	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre <b>VERA</b>	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
M. Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

#### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
M. Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie

Mme Sophie <b>CLAEYSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
M. Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mme Catherine <b>HAAS-HUBSCHER</b>	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
M. Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie <b>MARECHAL-GUYANT</b>	HCN	Neurologie
M. Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
M. Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
M. Francis <b>ROUSSEL</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie

**PROFESSEUR-AGREGE OU CERTIFIE**

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mme Cristina <b>BADULESCU</b>	UFR	Communication



II - PHARMACIE
----------------

PROFESSEURS

M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
M. Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
M. Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LE ROUX</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
M. Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
M. Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mlle Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
M. Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mlle Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Roseline <b>DUCLOS</b>	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
M. François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
M. Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mlle Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
M. Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie

Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
M. Paul <b>MULDER</b>	Sciences du médicament
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
M. Rémi <b>VARIN</b> (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### PROFESSEUR ASSOCIE

Mme Sandrine <b>PANCHOU</b>	Pharmacie Officinale
-----------------------------	----------------------

#### PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elizabeth <b>DE PAOLIS</b>	Anglais
--------------------------------	---------

#### ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Mazim <b>MEKAOUI</b>	Chimie Analytique
Mlle Virginie <b>OXARAN</b>	Microbiologie



III – MEDECINE GENERALE
-------------------------

**PROFESSEURS**

M. Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine-générale
---------------------	-----	-------------------

**PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :**

M. Pierre FAINSILBER	UFR	Médecine générale
M. Alain MERCIER	UFR	Médecine générale
M. Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :**

M Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine générale
Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS :** Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE
--------------------------------------

Melle Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
M. Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
M. Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation, Economie de la Santé
Mlle Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

**ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS****MAITRES DE CONFERENCES**

M. Sahil <b>ADRIOUCH</b>	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b>	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b>	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b>	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b>	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b>	Biochimie (UMR 1079)

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

M. Serguei <b>FETISSOV</b>	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su <b>RUAN</b>	Génie Informatique

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

## Table des abréviations

Ac : Anticorps  
ADA: Adalimumab  
AMM: Autorisation de Mise sur le Marché  
ARNm: Acide RiboNucléique messenger  
AZA: Azathioprine  
CD4: Cluster of Differentiation 4  
CHU: Centre Hospitalo-Universitaire  
CRP: C-Reactive Protein  
Fab: Fragment antigen-binding  
Fc: Fragment cristallisable  
HZ: Hazard Ratio  
IC: Intervalle de Confiance  
IFX: Infliximab  
IL: InterLeukine  
IS : Immunosuppresseur  
IV: IntraVeineux  
kDA: kiloDalton  
LAP : Lésions ano-périnéales  
LT: Lymphocyte T  
MC: Maladie de Crohn  
MICI: Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin  
MTX: Méthotrexate  
NFκB: Nuclear Factor kappa B  
OR: Odds Ratio  
PCR: Polymerase Chain Reaction  
RCH: RectoColite Hémorragique  
RR: Risque Relatif

S: Semaine

SC: Sous-cutané

Th: T helper

TNF $\alpha$ : Tumor Necrosis Factor alpha

TNFR: Tumor Necrosis Factor Receptor

Vs: Versus



# Table des matières

<b>I) INTRODUCTION .....</b>	<b>- 1 -</b>
<b>1) EPIDEMIOLOGIE.....</b>	<b>- 1 -</b>
<b>2) FACTEURS ETIOLOGIQUES .....</b>	<b>- 3 -</b>
<b>3) HISTOIRE NATURELLE DES MICI .....</b>	<b>- 3 -</b>
<i>1. Histoire naturelle de la MC.....</i>	<i>- 3 -</i>
<i>2. Histoire naturelle de la RCH .....</i>	<i>- 6 -</i>
<b>4) PHYSIOPATHOLOGIE DES MICI .....</b>	<b>- 7 -</b>
<b>5) LES ANTI-TNF DANS LES MICI.....</b>	<b>- 8 -</b>
<i>1. Mécanisme d'actions des anti-TNF.....</i>	<i>- 8 -</i>
<i>2. Indications et efficacité des anti-TNF dans les MICI.....</i>	<i>- 9 -</i>
<i>3. Perte de réponse aux anti-TNF .....</i>	<i>- 12 -</i>
<i>4. Optimisation du traitement anti-TNF .....</i>	<i>- 14 -</i>
<i>5. Pratique clinique au CHU de Rouen .....</i>	<i>- 16 -</i>
<b>II) OBJECTIF .....</b>	<b>- 17 -</b>
<b>III) MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>- 18 -</b>
<b>1) POPULATION.....</b>	<b>- 18 -</b>
<b>2) METHODES.....</b>	<b>- 18 -</b>
<i>1. Echec des anti-TNF .....</i>	<i>- 18 -</i>
<i>2. Optimisation du traitement anti-TNF .....</i>	<i>- 19 -</i>
<i>3. Optimisation des patients sous analyse par molécule.....</i>	<i>- 20 -</i>
<i>4. Analyse de coût par molécule .....</i>	<i>- 20 -</i>
<i>5. Comparaison ADA-IFX.....</i>	<i>- 21 -</i>
<b>3) ANALYSE STATISTIQUE .....</b>	<b>- 21 -</b>
<b>IV) RESULTATS .....</b>	<b>- 22 -</b>
<b>1) DESCRIPTIF DE LA POPULATION .....</b>	<b>- 22 -</b>
<b>2) ECHEC DES ANTI-TNF.....</b>	<b>- 27 -</b>
<b>3) RESULTATS ET CARACTERISTIQUES DE L'OPTIMISATION DES ANTI-TNF .....</b>	<b>- 31 -</b>
<i>1. Echec des anti-TNF chez les patients optimisés .....</i>	<i>- 34 -</i>
<i>2. Résultats et caractéristiques de l'optimisation des patients sous infliximab .....</i>	<i>- 36 -</i>

3. Analyse de coût de l'infliximab .....	- 39 -
4. Résultats et caractéristiques de l'optimisation des patients sous ADA .....	- 41 -
5. Analyse de coût de l'adalimumab .....	- 43 -
4) COMPARAISON ADA VERSUS IFX .....	- 43 -
V) DISCUSSION .....	- 44 -
CONCLUSION .....	- 52 -
RÉFÉRENCES .....	- 53 -
RESUME .....	- 65 -

Thèse

# **I) Introduction**

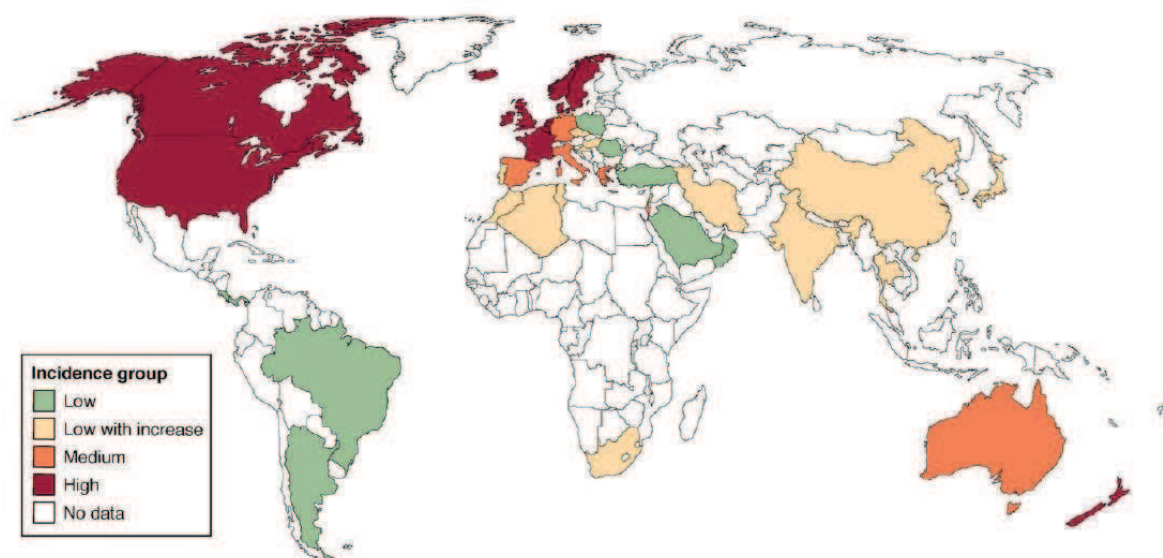
Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI), incluant la Maladie de Crohn (MC) et la Rectocolite Hémorragique (RCH), sont des maladies chroniques qui débutent au début de l'âge adulte et qui persistent au cours de la vie. Malgré les progrès réalisés dans leur compréhension, leur étiologie demeure inconnue à ce jour. Leur incidence est croissante et ces maladies sont toujours incurables. Les MICI pèsent lourd pour la société, en diminuant la qualité de vie, et la capacité à travailler. Plus de 250 000 personnes sont atteintes en Europe, ce qui entraîne un impact majeur dans le coût du système de soin. Le pronostic de ces maladies a été nettement amélioré depuis le recours aux corticoïdes dans les années 1950, puis aux immunosuppresseurs (IS) dans les années 1980 et enfin par l'arrivée des biothérapies à la fin des années 1990. Malgré ces progrès, l'histoire naturelle de ces maladies reste préoccupante et le recours à la chirurgie y est fréquent.

## **1) Épidémiologie**

Les incidences les plus élevées de MICI ont été rapportées en Europe du Nord<sup>1</sup>, Grande Bretagne<sup>2, 3</sup> et Amérique du Nord<sup>4, 5</sup>. L'incidence de la RCH est généralement plus élevée que celle de la MC, à l'exception de certains pays comme le Canada<sup>5, 6, 7</sup> et certains pays européens<sup>8, 9, 10, 11</sup> dont fait partie la France.

Ils existent des changements démographiques depuis les vingt dernières années. On note une apparition des MICI dans des pays où elles n'existaient pas auparavant (Corée, Chine, Inde, Iran, Liban, Thaïlande, Afrique du nord...) <sup>12, 13, 14</sup> ainsi qu'une augmentation dans des pays à faible incidence (Japon)<sup>15</sup>. Dans toutes les contrées l'apparition de la RCH précède toujours d'une dizaine d'années celle de la MC.

***Figure 1 : Carte mondiale de l'incidence des MICI. La couleur rouge réfère à une incidence annuelle supérieure à 10/100 000, la couleur orange à une incidence entre 5 et 10/100 000, la couleur verte à une incidence inférieure à 4/100 000, la couleur jaune à une incidence croissante. L'absence de couleur indique l'absence de données.<sup>16</sup>***



En Europe la prévalence de la MC varie de 8 à 214/100 000 habitants, et celle de la RCH de 21 à 294/100 000 habitants. Ce qui correspondrait après extrapolation à 1 million de personnes ayant la MC et 1,4 million de personnes avec la RCH en Europe<sup>16</sup>.

Le pic d'incidence de la MC survient de 20 à 30 ans et celui de la RCH de 30 à 40 ans. Les cas de MICI pédiatriques varient de 7 à 20% des cas<sup>17, 18, 19</sup>. A l'inverse on retrouve plus de cas de MC que de RCH chez les enfants. Notamment en France l'incidence en 2005 de la MC était en augmentation de 5,5/100 000 enfants (versus 3,5/100 000 enfants en 1995), tandis que celle de la RCH était stable avec 0,8/100 000 enfants<sup>20</sup>.

La RCH survient préférentiellement chez des hommes (60%), tandis que la MC survient dans 20 à 30% des cas plus fréquemment chez des femmes surtout dans les zones de forte incidence<sup>5, 9, 21</sup>. Cette différence entre les deux sexes s'inverse chez les enfants entre 14 et 17 ans<sup>17</sup>.

Au cours des 50 dernières années, la MC a eu une incidence croissante qui s'est finalement stabilisée, celle de la RCH est globalement restée stable. C'est le cas du nord de la France, l'incidence de la MC est passée de 5,3 en 1988, 7 en 1999, à 6,4/100 000 habitants en 2005, celle de la RCH est restée stable à 4/100 000 habitants<sup>20</sup>.

L'incidence est hétérogène selon la zone géographique, avec un gradient nord-sud marqué. En Europe, l'incidence de la RCH dans le nord est de 11,8 celle du sud de 8,7/ 100 000 habitants, tout comme celle de la MC de 6,3 dans le nord pour 3,6/ 100 000 habitants dans le sud<sup>22</sup>.

## **2) Facteurs étiologiques**

Les données sur les populations migrantes sont en faveur d'une combinaison entre la génétique et les facteurs environnementaux dans la physiopathogénie des MICI. L'étude de la population juive est intéressante, elle est à forte prévalence de MICI. La prévalence de MICI du peuple juif est toujours plus élevée que celle de la population dans laquelle il a migré, de manière proportionnelle à celle de la population du lieu de vie<sup>23, 24</sup>. Des résultats voisins ont également été retrouvés dans les populations migrantes d'Asie du Sud<sup>25</sup>. L'incidence croissante des MICI est en faveur de facteurs environnementaux dans sa physiopathogénie. A ce jour, seuls deux facteurs environnementaux ont prouvé une influence dans les MICI. L'appendicectomie<sup>26, 27</sup> et le tabac réduisent le risque de survenue d'une RCH, tandis que le tabac augmente le risque de survenue d'une MC<sup>26</sup>. Et ce sans qu'ils puissent expliquer à eux seuls la survenue de la maladie.

## **3) Histoire naturelle des MICI**

### **1. Histoire naturelle de la MC**

La compréhension du modèle anatomique de la MC vient de l'étude des modèles de récurrence postopératoire<sup>28, 29</sup>. Des lésions focales inflammatoires infiltrant l'iléon apparaissent en premier dans les 8 jours suivant la chirurgie<sup>30</sup>, puis des ulcérations aphthoïdes dans les 3 premiers mois. Ces ulcérations vont s'étendre en superficie ou donner des ulcères creusants. Ces anomalies précèdent la survenue de sténoses<sup>28</sup>, qui peuvent elles mêmes être associées à des fistules<sup>31</sup>.

Les symptômes cliniques surviennent 2 à 3 ans après l'apparition des anomalies anatomiques<sup>29</sup>. Au cours de la progression de la maladie les lésions inflammatoires peuvent toucher toutes les zones de l'intestin de la bouche à l'anus, elles surviennent préférentiellement au niveau de l'iléon distal et du colon. La maladie touche dans des proportions égales le colon, l'iléon ou les deux<sup>32</sup>. Dix à 15 % des patients ont une atteinte

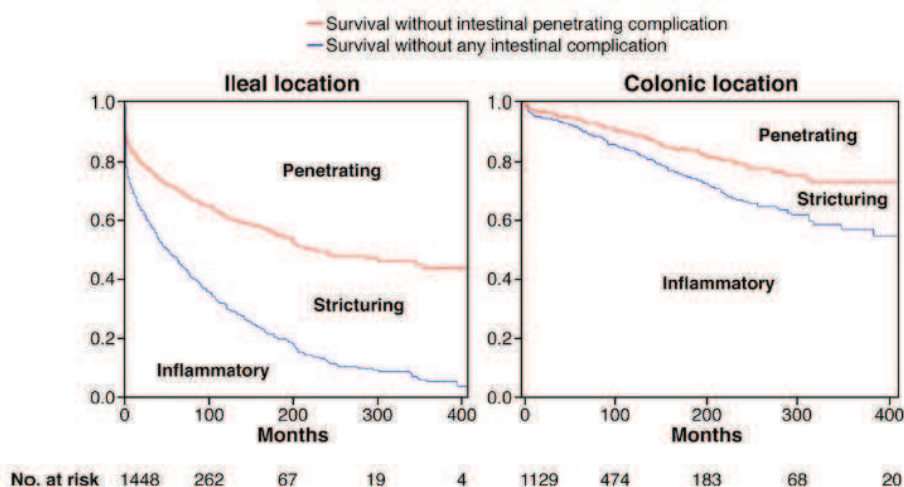


gastro-intestinale haute. La localisation de la maladie tend à être stable dans le temps chez un même patient<sup>33</sup>. Vingt à 30% des patients présentent au début de leur maladie des lésions ano-périnéales (LAP), 50% en auront au cours de leur suivi<sup>34</sup>. Ces lésions entraînent de nombreuses complications qui requièrent un drainage chirurgical, et à terme possiblement un risque d'incontinence anale.

L'évolution dépend de la localisation de la maladie. L'atteinte de l'intestin grêle peut-être compliquée dès le diagnostic ou les années qui suivent, par l'apparition d'un abcès ou d'une fistule, ou encore par une sténose au contact d'une fistule. Tandis que l'atteinte colique peut rester non compliquée des années<sup>31</sup>.

***Figure 2 : Evolution du phénotype de la MC au cours du temps.***

*Temps cumulé sans complication pénétrante ou sténosante au niveau de l'iléon (à gauche), et du colon (à droite) dans la MC. Les complications péri-anales n'ont pas été prises en compte. Les données ont été obtenues d'une étude de l'hôpital Saint-Antoine incluant 1448 patients avec une maladie iléale (L1) et 1129 patients avec une maladie colique (L2).<sup>16</sup>*



La MC est répertoriée selon la classification de Montréal qui dépend de la localisation de l'atteinte, de son phénotype (inflammatoire, sténosant, ou fistulisant) et de l'âge de découverte de la maladie.

**Figure 3 : Classification de Vienne et de Montréal pour la MC.**

	Vienne	Montréal
Âge au diagnostic	A1 : < 40 ans A2 : ≥ 40 ans	A1 : < 16 ans A2 : entre 17 et 40 ans A3 : ≥ 40 ans
Topographie	L1 : iléale L2 : colique L3 : iléocolique L4 : tractus gastrointestinal supérieur	L1 : iléale L2 : colique L3 : iléocolique L4 : tractus gastrointestinal supérieur isolé*
Phénotype	B1 : non sténosant, non pénétrant B2 : sténosant B3 : pénétrant	B1 : non sténosant, non pénétrant B2 : sténosant B3 : pénétrant p : atteinte anopérinéale **
*L4 peut être ajouté à L1-L3 et n'est pas exclusif. **p peut être ajouté à B1-B3 quand une atteinte anopérinéale est présente.		

La MC évolue par périodes de poussées et de rémissions pour la plupart des patients, dans 10 à 15 % des cas elle évolue sur un mode chronique<sup>35</sup>.

Il peut s'y associer des atteintes extra-digestives dans 43% des cas dont les plus fréquentes sont : rhumatologique, dermatologique et ophtalmologique<sup>36</sup>.

La progression des lésions anatomiques peut conduire à des complications inaccessibles à un traitement médical et qui nécessitent une prise en charge chirurgicale. Le recours à une chirurgie concerne 70 à 80 % des cas après 20 ans d'évolution<sup>37, 38</sup> et 30% des patients devront bénéficier d'une reprise chirurgicale dans les 10 ans suivant la première opération<sup>35</sup>. Soit 3 à 5% de risque de recours à une chirurgie par an par patient. Ces pourcentages n'avaient pas changé depuis 50 ans possiblement en partie à cause d'un recours tardif aux IS,<sup>39</sup> des données plus récentes notamment en situation pédiatrique suggèrent un bénéfice de ses drogues si la prescription intervient précocement.<sup>40</sup>

La mortalité de la MC est discrètement augmentée par rapport à la population générale (HR=1,52)<sup>41</sup>. Elle peut être attribuée à la maladie elle-même (dénutrition), à ses traitements (complications postopératoires) et aux complications du tabac.

## 2. Histoire naturelle de la RCH

La RCH s'étend de manière rétrograde du rectum au colon. Les lésions sont diffuses et superficielles. Selon une étude prospective norvégienne<sup>42</sup>, elle atteint dans un tiers des cas le rectum, dans un tiers des cas le colon gauche, la pancolite est quant-à elle observée dans 25% des cas. Le rectum est atteint dans tous les cas de RCH de l'adulte<sup>43</sup>. Après 20 ans d'évolution 50% des patients auront une pancolite<sup>44</sup>. Le diagnostic peut être posé par erreur et rectifié dans 5 à 10% des cas après 25 ans d'évolution<sup>45</sup>.

La maladie évolue par poussées qui alternent avec des périodes de rémission. Les symptômes peuvent être mineurs et aller jusqu'à la colite aigue grave qui met en jeu le pronostic vital et conduit à une colectomie en urgence.

Les manifestations extra-intestinales sont retrouvées chez 31 % des patients au cours de l'évolution de la maladie<sup>36</sup>.

L'activité de la maladie tend à décroître avec le temps. Un tiers des patients n'auront pas de récurrence dans les 10 années suivant leur première poussée et ce indépendamment de la sévérité de la première poussée<sup>45</sup>.

Le risque cumulé de colectomie après 25 ans d'évolution oscille entre 20 et 30%<sup>46, 47</sup>, il atteint 10% la première année<sup>45</sup>.

La mortalité des patients avec une RCH ne diffère pas de celle de la population<sup>48</sup>.

La RCH est répertoriée selon la classification de Montréal, qui ne comprend contrairement à la MC que l'extension de la maladie (rectite, colite gauche, pancolite). Ce qui prend en compte l'histoire naturelle de la maladie, mais aussi le risque de colite aigue grave et de cancer recto-colique.

**Figure 4 : Classification de Montréal de l'extension de la RCH.**

Étendue	Topographie
E1 : rectite	Atteinte limitée au rectum (en dessous de la jonction recto-sigmoïdienne)
E2 : colite gauche	Atteinte en dessous de l'angle gauche
E3 : pancolite	Atteinte dépassant l'angle gauche

#### **4) Physiopathologie des MICI**

Comme le suggère les données épidémiologiques, les MICI résultent d'une interaction entre environnement et patrimoine génétique. On estime qu'une réponse immunitaire inadaptée vis-à-vis de la flore intestinale chez un individu génétiquement prédisposé pourrait être le schéma pathologique directeur de cette physiopathologie.

Les MICI résultent d'une réponse immunitaire inadaptée vis à vis de la flore intestinale chez un individu génétiquement prédisposé. Cette perte de tolérance vis-à-vis de la flore commensale est à l'origine<sup>49</sup> d'une réponse inflammatoire médiée notamment par des lymphocytes T (LT) et des cytokines pro-inflammatoires et/ou d'un défaut de contrôle de la réponse immunitaire par les lymphocytes T régulateurs<sup>50</sup>. Les LT CD4+ auxiliaires (dits « T helper ») produisent différents types de cytokines et jouent un rôle clé dans l'initiation et la perpétuation de l'inflammation et des lésions intestinale. La MC résulte d'une réponse excessive des LT CD4+ de type T helper 1 (Th1) qui produisent de grande quantité d'interféron sous le contrôle de l'interleukine 12 (IL12), tandis que la RCH est plutôt associée à un profil de cytokines de type Th2 avec un excès de production d'IL4 et d'IL13<sup>50</sup>.

La recherche s'est notamment intéressée au rôle central du tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ). Le TNF $\alpha$  est une cytokine pro-inflammatoire produite par les macrophages et à un moindre degré par les LT<sup>51</sup>. Son gène est situé sur le chromosome 6 au voisinage du complexe majeur d'histocompatibilité. Le TNF $\alpha$  est un hétéro-trimère composé de 3 chaînes de 17 kilo Dalton (kDA). Sa transcription est activée par le Nuclear Factor kappa B (NF $\kappa$ B), et il est régulé par de nombreux agents modulateurs comme les cytokines.

Les fractions solubles et membranaires sont biologiquement actives et peuvent interagir avec leurs récepteurs de type 1 et 2 (TNFR1 et 2). Le TNFR1 est présent de manière constitutive sur l'ensemble des cellules hormis les érythrocytes, tandis que le TNFR2 est inductible et principalement présent sur les cellules hématopoïétiques et endothéliales. Le TNF $\alpha$  soluble se lie préférentiellement sur le TNFR1, et le TNF $\alpha$  membranaire sur le TNFR2<sup>52</sup>.

Le TNF $\alpha$  joue un rôle central dans le développement de l'inflammation. Il entraîne la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 $\beta$ , IL-6) et de protéines de l'inflammation C-reactive protein (CRP). Sa production est accrue dans les MICI: des macrophages isolés de la lamina propria en muqueuse pathologique en synthétisent en excès<sup>53</sup>. On retrouve une augmentation du taux muqueux de son acide ribonucléique messenger (ARNm) par polymérase

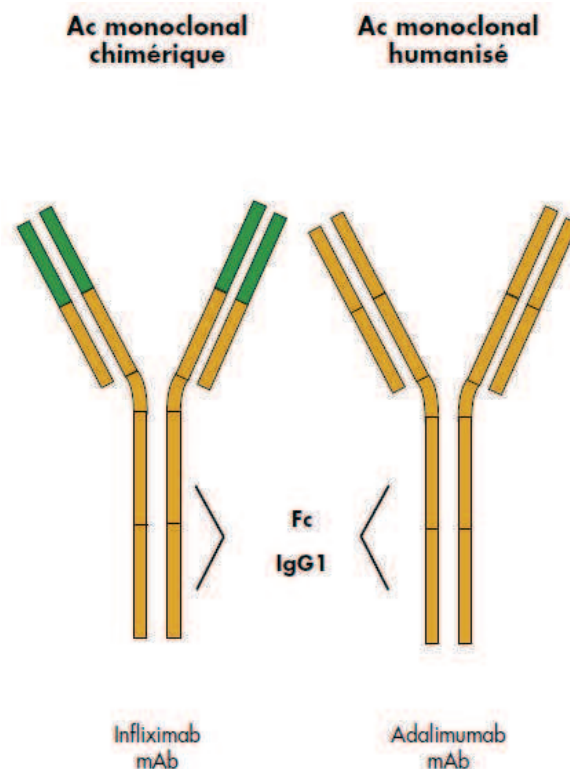
chain reaction (PCR), en hybridation in situ et par culture d'organe<sup>54</sup>. Ses rôles sont multiples et impliquent notamment les phénomènes d'apoptose (ou mort cellulaire programmée). Ce mécanisme physiologique permet d'éliminer les cellules en cours de destruction et de protéger les tissus environnants de l'inflammation produite par les enzymes protéolytiques cytoplasmiques. En dehors du phénomène d'apoptose il reste probable que d'autres fonctions du TNF $\alpha$  restent à découvrir.

## 5) Les anti-TNF dans les MICI

### 1. Mécanisme d'actions des anti-TNF

Les molécules susceptibles d'interagir avec le TNF $\alpha$  sont soit des anticorps (Ac) monoclonaux qui diffèrent selon leur structure, soit un fragment de ces Ac (fragment Fab), soit des récepteurs solubles du TNF. Parmi les Ac monoclonaux deux molécules sont à disposition. Chaque molécule comprend deux fragments Fab liant l'antigène, eux-mêmes reliés à un fragment cristallisable (Fc). L'Infliximab (IFX) est chimérique et contient 25 % d'acides aminés murins, l'Adalimumab (ADA) est totalement humanisé.

**Figure 5 : Représentation schématique des deux Ac monoclonaux disponibles.**



Les différents Ac monoclonaux se lient au récepteur soluble avec une affinité différente<sup>55</sup>. De même ils lient le récepteur membranaire avec des affinités variées qui pourraient expliquer la variabilité des voies de signalisations intracellulaires activées. En se fixant sur le récepteur membranaire l'anti-TNF $\alpha$  entraîne deux types de réponses ; une inhibitrice en empêchant le TNF de se lier à son récepteur, et une activatrice d'un message intracellulaire de signalisation inverse qui peut induire ou inhiber la synthèse de cytokines et participer aux mécanismes d'apoptose cellulaire<sup>56</sup>.

La demi-vie des Ac dépend de l'affinité de leur Fc pour leur récepteur exprimé sur les cellules endothéliales. Dans la plupart des études, l'IFX persiste dans l'organisme 2 à 3 mois après une perfusion, d'où un traitement d'entretien toutes les 8 semaines tandis que l'ADA a également une demi-vie longue de 10 à 20 jours, il est donc injecté en sous cutané (SC) toutes les 2 semaines.<sup>57</sup>

## **2. Indications et efficacité des anti-TNF dans les MICI**

Depuis 1999 l'utilisation des Ac monoclonaux est possible en pratique clinique, avec la première autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'IFX en 1999, puis celle de l'ADA en 2007. Ces indications ont eu des conséquences importantes notamment d'obtenir une rémission complète et prolongée chez des patients atteints d'une maladie active ayant résisté au traitement médical conventionnel (corticoïdes, IS). Les anti-TNF ont démontré une diminution du recours à la chirurgie, une diminution du nombre d'hospitalisation, une augmentation du sevrage des corticoïdes, une cicatrisation muqueuse endoscopique, une amélioration de la qualité de vie, et une persistance de la rémission. Il semblerait que les anti-TNF pourraient lorsqu'ils sont donnés précocement modifier l'histoire naturelle des MICI.

**L'IFX (Remicade®)** a plusieurs indications reconnues : l'induction et l'entretien des MC modérées à sévères après échec des corticoïdes et des IS, les formes fistulisées de MC ne répondant pas à un traitement approprié et bien conduit, la RCH active modérée sévère n'ayant pas répondu à un traitement par corticoïdes ou IS ou présentant une mauvaise tolérance ou une contre indication. Le traitement d'administration retenu par les études est de 5 mg/Kg en perfusion intraveineuse (IV) à la semaine 0 (S0), S2, S6 puis toutes les 8 S. Ces indications ont été obtenues à l'aide des études pivots suivantes:

- Le groupe d'étude cA2 a permis chez 108 patients ayant une MC modérée à sévère, résistante aux IS, une rémission clinique de 33%, à S4 d'une perfusion unique d'IFX



versus 4% dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ )<sup>58</sup>. Chez 573 patients ayant répondu à un traitement d'induction par IFX, l'essai ACCENT1 a comparé un traitement d'entretien par IFX toutes les 8 S versus placebo. Ce dernier permet d'obtenir 35% de rémission clinique à 1 an vs 15% dans le groupe placebo (OR=2,7), une durée avant perte de réponse supérieure (54 vs 38 S), et permet plus de sevrage des corticoïdes ( $p = 0,04$ )<sup>59</sup>.

- Dans l'étude de Present, un traitement d'induction par IFX (S 0, 2, 6) a été réalisé chez 94 patients ayant une MC active fistulisée ne répondant pas au traitement conventionnel bien conduit. Il permet une fermeture des fistules dans 55% des cas versus 13% dans le groupe placebo ( $p = 0,001$ )<sup>60</sup>. Devant la récurrence fréquente des fistules à 3 mois du traitement d'induction, un traitement d'entretien par IFX toutes les 8 S a été proposé chez les patients ayant obtenu une réponse au traitement d'attaque dans l'étude ACCENT 2. Il permet d'obtenir moins de perte de réponse 42% en comparaison au placebo 62% à 54 S ( $p = 0,001$ )<sup>61</sup>.
- Dans les essais ACT 1 et 2 l'IFX entraîne une rémission clinique dans 29,8% versus 13,1% dans le groupe placebo à S30 ( $p < 0,001$ ) dans les RCH modérées à sévères en traitement d'induction (S 0, 2, 6) suivi d'un traitement d'entretien (toutes les 8 S)<sup>62</sup>.

**L'ADA (Humira®)** a obtenu l'AMM en France dans le traitement d'induction et d'entretien des MC modérées à sévères, et très récemment dans la RCH. Le schéma d'administration retenu par les études est 160 mg à S0, 80 mg à S2, puis 40 mg toutes les 2 S en injection SC. Ces indications ont été obtenues à l'aide des études pivots suivantes:

- Dans l'essai CLASSIC-I, un traitement d'induction 160/80 mg par ADA entraîne 36% de rémission clinique à 4 S chez des patients ayant une MC modérée à sévère, réfractaire aux traitements médicaux standard, naïve d'anti-TNF, versus 12% dans le groupe placebo ( $p = 0,001$ )<sup>63</sup>. Dans l'essai CHARM, l'ADA en traitement d'entretien (40mg/2 S) entraîne 41% de rémission à S56 versus 12% dans le groupe placebo, dans les MC modérées à sévères, réfractaires au traitement médical standard ( $p < 0,001$ )<sup>64</sup>. Une analyse en sous groupe de l'étude CHARM a confirmé l'efficacité de l'ADA dans la MC fistulisante réfractaire. L'ADA est donc proposé en alternative à l'IFX par le consensus ECCO.
- Dans l'étude ULTRA 1, chez des patients ayant une RCH modérée à sévère, résistante aux corticoïdes et aux IS, naïve d'anti-TNF, un traitement d'induction par ADA

160mg à S0, 80 mg à S2, 40 mg à S4 puis d'entretien (40 mg toutes les 2 S) permet plus de rémission clinique à S8 que le placebo ( $p=0,031$ ).<sup>65</sup> Dans l'étude ULTRA 2 la rémission clinique à long terme de l'ADA à S52 était de 17,3% rémission versus 8% pour le placebo. Ce taux de rémission atteignait 22% dans la sous analyse des patients naïfs d'anti-TNF.<sup>66</sup>

Le certolizumab pegol (CDP870, cimzia®), est lui un fragment Fab d'anticorps humanisé, conjugué au polyéthylène glycol, qui a une demi-vie de 14 jours, et dont l'administration est réalisée en SC.<sup>67</sup> Il n'a pas obtenu l'AMM dans la MC, en France il reste toutefois disponible en rhumatologie. Un essai réalisé sur 292 patients ayant une MC active n'a pas retrouvé de différence significative en comparaison au placebo à la 12<sup>ème</sup> semaine. Une analyse post-hoc a retrouvé dans le groupe de malade ayant une CRP >10mg/L une réponse clinique supérieure sous certolizumab 53,1% vs 17,9% ( $p=0,005$ )<sup>67</sup>. Puis les essais PRECISE 1 et 2 ont permis de montrer une efficacité en injection mensuelle de 400 mg en traitement d'entretien dans la MC active<sup>68,69</sup>, mais n'a pas pour le moment permis d'obtenir une AMM. Le certolizumab pegol a dans un travail ouvert conduit dans les centres du GETAID montré une capacité à induire une réponse clinique chez un patient sur deux en échappement à deux premières lignes d'anti-TNF.<sup>70</sup>

L'étanercept (enbrel®, CDP571) est un récepteur soluble du TNF, il n'a pas prouvé d'efficacité dans le traitement de la MC modérée à sévère. Une étude de la Mayo Clinic ne retrouve pas de réponse clinique significative en comparaison au placebo ( $p=0,763$ )<sup>71</sup>. Cette inefficacité est probablement liée à l'absence d'apoptose des cellules productrices de TNF par l'étanercept<sup>72</sup>.

La bithérapie azathioprine-IFX a été comparée à l'azathioprine (AZA) seule et à l'IFX seul dans un essai randomisé en double aveugle chez des patients ayant une MC active modérée à sévère, naïve d'immunosuppresseurs et d'anti-TNF. Des patients sous bithérapie ont obtenu une rémission sans corticoïdes à S26 dans 56,8% des cas, différence statistiquement significative en comparaison à 44,4% dans le groupe IFX ( $p=0,006$ ) et 20% dans le groupe AZA ( $p<0,001$ )<sup>73</sup>.

L'association d'un IS à un anti-TNF a démontré sa supériorité dans la MC (chez des patients naïfs d'autres traitements). Dans l'étude SUCCESS la bithérapie entraînait des taux de rémission deux fois supérieur à l'AZA ou l'IFX en monothérapie (Panaccione et al.

ECCO/DDW 2011. Abstract OP13). Cette efficacité est à mettre en balance avec un plus grand nombre d'effets secondaires. En cas de prise de plus de 2 traitements (corticoïdes, IS, anti TNF), le risque d'infections opportunistes est majoré, avec un OR à 14,5 (IC à 95%=[4,9-43])<sup>74</sup>. Avec probablement un risque accru de survenu d'un lymphome T hépatosplénique sous bithérapie, chez les hommes jeunes<sup>75</sup>.

L'association d'un IS (AZA ou méthotrexate (MTX)) à l'IFX permet aussi de diminuer le taux d'Ac anti-IFX, et d'augmenter l'infliximabémie. L'apparition d'Ac anti-IFX est associée à une augmentation du risque de réaction à la perfusion et à une réponse clinique de plus courte durée. Il en est de même pour l'ADA et la réponse clinique. Mais en pratique clinique les études réalisées ne retrouvent pas de différence significative sur la rémission clinique et la cicatrisation muqueuse endoscopique.

Aujourd'hui seuls l'IFX et l'ADA ont l'AMM pour les MICI. Nous ne disposons pas à ce jour d'essais comparatifs entre ces deux molécules. Dans la MC luminale ou la RCH les deux traitements peuvent donc être initiés en première intention. Par contre dans la MC fistulisante seul l'IFX a l'AMM à ce jour. Ces traitements sont malheureusement d'efficacité insuffisante dans environ 1/3 des cas. Il y a pour le moment de nombreuses molécules à l'étude, mais aucune d'elles n'a montré d'efficacité et un profil de sécurité suffisant pour pouvoir les utiliser hors essais thérapeutiques dans les prochaines années. Il paraît donc indispensable d'utiliser au mieux les molécules disponibles.

### **3. Perte de réponse aux anti-TNF**

Dans les essais contrôlés randomisés, environ 25 à 40% des patients sous traitement d'entretien par anti-TNF vont développer des effets indésirables ou une perte de réponse au traitement. Ces événements surviennent le plus souvent dans les 6 mois suivant l'introduction du traitement. Dans une étude observationnelle de 614 MC sous IFX, 10,9% des patients n'ont pas répondu initialement au traitement, et au cours du suivi médian de 55 mois, 12,6% des patients ont dû arrêter le traitement pour effets indésirables, 21,6% ont eu une perte de réponse<sup>76</sup>.

Les mécanismes de perte de réponse aux anti-TNF sont mal compris. Le facteur qui semble le plus impliqué dans cette perte de réponse est le rôle de l'immunogénicité. Plus de 60% des patients ayant un traitement séquentiel développeront des Ac anti-IFX. La présence

de ces Ac peut prédisposer à des réactions à la perfusion, et à une réduction de la durée de réponse au traitement. Dans une étude de 125 patients traités par IFX en traitement d'entretien, un taux d'Ac  $8 > \mu\text{g/mL}$  avant l'injection est associé à une durée de réponse plus courte de 35 versus 71 jours ( $p < 0,001$ ) et à un risque de réaction plus important à la perfusion ( $\text{RR} = 2,4$  et IC à 95% =  $[1,65-3,66]$ ). La prise concomitante d'IS est associée à une infliximabémie plus élevée à S4 ( $p < 0,001$ ) et à un taux d'Ac anti-IFX plus faible ( $p < 0,001$ )<sup>77</sup>.

Cette perte de réponse concerne aussi les patients ayant un traitement d'entretien, hors, dans ce cas la survenue d'Ac est bien moins fréquente<sup>78</sup>. Donc la perte de réponse à l'IFX n'est pas seulement imputable à la survenue de ces Ac. Les Ac anti-IFX ne sont pas retrouvés chez 25% des patients chez lesquels l'infliximabémie est indétectable<sup>79</sup>. Toutefois les Ac anti-IFX sont associés à une diminution de l'effet biologique de l'IFX. Cette activité neutralisante des Ac semble liée à son taux, les titres élevés sont associés à la perte de réponse ou aux réactions aux perfusions. De même la clairance de l'IFX peut être augmentée de 75% en présence de ces Ac<sup>80</sup>.

Une autre hypothèse a été soulevée d'un rôle possible des Ac anti-nucléaires dans la genèse de la perte de réponse, ainsi un taux d'Ac anti-nucléaire élevé a été retrouvé associé chez des patients psoriasiques ayant une perte de réponse aux anti-TNF. Une des explications possibles mais non démontrée serait que l'effet apoptotique du traitement pourrait augmenter l'exposition du matériel nucléaire aux cellules du système immunitaire<sup>81</sup>. D'autre part les patients ayant des Ac anti-nucléaires positifs développent plus souvent des Ac anti-infliximab<sup>82</sup>. Mais plus d'études sont nécessaires pour comprendre l'implication des Ac anti-nucléaires dans la survenue de la perte de réponse au traitement.

Une concentration sérique élevée du traitement anti-TNF semble liée à une efficacité du traitement. En effet la rémission clinique est obtenue chez 82% des patients ayant une MC lorsque l'infliximabémie est détectable versus 6% lorsqu'elle est indétectable ( $p < 0,001$ ), ce résultat est indépendant de la présence d'Ac anti-IFX<sup>83</sup>. Toutefois ces résultats sont controversés et il a été possible d'observer une perte de réponse avec des infliximabémies hautes qui étaient réversibles avec l'intensification de l'IFX.<sup>84</sup> Ces résultats discordants s'expliquent peut être par des variabilités de dosages, mais également par une grande variabilité de clairance inter- et intra-individuelle. Il existe une grande variabilité du taux d'IFX sérique avant la perfusion suivante, témoignant d'une grande variabilité inter individuelle de la clairance du traitement. Les doses standards peuvent être inadaptées pour certains patients. Au cours de la RCH les données sont moins nombreuses il semble toutefois

que lorsque l'infliximabémie est détectable on obtient 69% de rémission versus 15% lorsqu'elle est indétectable ( $p < 0,001$ ), de même le recours à une colectomie est plus élevé en cas d'indétectabilité ( $OR=9,3$ ,  $IC=[2,9-29,9]$ )<sup>85</sup>.

#### **4. Optimisation du traitement anti-TNF**

L'intérêt d'optimiser le traitement anti-TNF réside sur le fait que seules deux biothérapies ont fait la preuve de leur efficacité dans les MICI et sont actuellement disponibles en France. Ces traitements ont révolutionné la prise en charge de ces maladies complexes, en diminuant le recours à la chirurgie et en améliorant la qualité de vie des malades. Après un an de traitement, elles permettent un tiers de rémission clinique, un tiers de réponse clinique, et un tiers des patients sont d'emblée réfractaire. Il faut retenir que deux tiers des malades bénéficient à long terme de l'introduction du traitement par anti-TNF.<sup>86</sup> En attendant l'arrivée des nouvelles biothérapies il est donc indispensable d'optimiser ce traitement surtout chez les patients initialement répondeurs qui présentent une perte d'efficacité.

En cas de perte de réponse au traitement anti-TNF, trois options thérapeutiques sont admises: augmenter la posologie de l'anti-TNF, diminuer l'intervalle entre les injections, ou changer d'anti-TNF (switcher). Ce rationnel repose tout d'abord sur des données pharmacocinétiques réalisées en rhumatologie qui ont montré qu'une concentration sérique plus élevée pouvait être obtenue soit en augmentant la dose de perfusion, soit en réduisant l'intervalle entre les perfusions<sup>87</sup> ainsi que sur des données cliniques. Bien évidemment en cas d'intolérance, notamment secondaire à une réponse immune, la seule possibilité est de switcher d'anti-TNF, après avoir tenté une prémédication à base d'hydrocortisone et d'anti histaminique.

La majoration de l'IFX de 5 à 10 mg/kg est efficace dans 90% des MC lumineales chez les patients répondeurs-rechuteurs et chez les non répondeurs<sup>78</sup> et dans 2/3 cas pour les MC fistulisantes<sup>61</sup>.

Chez des patients avec MC en perte de réponse sous ADA, un raccourcissement de l'intervalle des injections à toutes les S permet un bénéfice clinique<sup>88</sup>.

Une étude rétrospective comparant chez des MC ayant une perte de réponse, avec une réapparition des symptômes les S précédant la perfusion, la majoration des doses à 10 mg/kg ou le raccourcissement des injections à toutes les 6 S ne retrouve pas de différence entre les deux méthodes<sup>89</sup>. Une étude observationnelle de 614 MC traitées par IFX suivies à long terme, montre que 50% des patients nécessitent une optimisation (26% un type d'optimisation, 10%

deux types, et 14% plus de deux types), dans 19,7% des cas elle correspond à une réduction de l'intervalle entre les injections, dans 26,3% à une majoration des doses ou à une réinduction et dans 3,8% à l'association des deux. Par contre dans ce travail une augmentation des doses permettrait de revenir à un schéma standard dans 71% des cas, quant au raccourcissement des intervalles d'injection il ne permettrait qu'un retour au schéma classique dans 29% des cas.<sup>76</sup> Certaines équipes vont jusqu'à des posologies de 10 mg/kg/4 S. En pratique lorsque les symptômes réapparaissent dans les deux S précédant l'injection suivante, on raccourcit l'intervalle entre les injections d'IFX à 6 S. Lorsque le patient signale des symptômes invalidants à plusieurs reprises entre deux injections, et notamment en dehors de ces deux semaines précédant l'injection suivante, il est préférable d'augmenter progressivement la posologie de l'IFX jusqu'à 10 mg/kg/8 S. Pour l'ADA en cas de perte de réponse, il est conseillé de réduire l'intervalle entre les injections à une S au lieu de deux.<sup>64</sup>

Pour ce qui est du changement d'anti-TNF ou switch, compte tenu du peu de molécules ayant l'AMM en France cette option n'est à envisager qu'après optimisation avec les techniques précédentes. Lorsque l'on switch de l'IFX à l'ADA comme dans l'étude GAIN (pour perte d'efficacité ou effet indésirable), l'efficacité est, chez ces 325 patients randomisés ADA versus placebo, de 21% versus 7% dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ). Avec une rémission clinique qui se maintient dans le temps 29% à 1 an.<sup>90</sup>, soit une efficacité moindre que lorsque les patients sont naïfs (36%)<sup>63</sup>. Dans une étude prospective de 168 patients avec MC, un traitement par ADA après échec de l'IFX, permet d'obtenir 62% d'effet bénéfique, dont 65% au prix d'une injection par S, avec un arrêt dans 39% des cas pour inefficacité<sup>91</sup>. En revanche il est établi qu'un switch vers l'ADA chez des patients contrôlés sous IFX entraîne une perte de tolérance et d'efficacité du traitement (47% vs 16% dans le groupe poursuite de l'IFX)<sup>92</sup>. Ces résultats ne sont pas en faveur d'un switch en première intention après perte de réponse car il risque d'épuiser les ressources thérapeutiques dont on dispose.

Certains auteurs ont suggéré que les modalités d'optimisation pouvaient être déduite de la nature de l'échec (allergie vs perte d'efficacité), des taux d'IFX (normaux ou bas), et de la présence ou non d'Ac. Ainsi Afif,<sup>93</sup> chez 155 patients avec perte de réponse ou survenue d'une allergie ont bénéficié d'un switch, qui était plus efficace en présence d'Ac (efficacité dans 92% des cas), tandis qu'une augmentation des doses était surtout efficace en cas d'infliximabémie sous thérapeutique (efficacité dans 88% des cas, alors que l'efficacité n'est que de 33% lorsque l'infliximabémie est déjà dans l'intervalle thérapeutique).

A noter que l'efficacité de l'IFX en 2<sup>ème</sup> ligne après l'ADA n'a jamais été testé dans une étude même s'il le clinicien y a recourt dans sa pratique.



En conclusion, il est plutôt recommandé d'augmenter la posologie de l'anti-TNF et/ou de réduire l'intervalle entre les injections plutôt que de changer d'anti-TNF en cas de perte de réponse, alors qu'il faut le plus souvent changer d'anti-TNF en cas d'intolérance avérée.

On sait que l'association d'un IS avec anti-TNF entraîne plus de rémission qu'une monothérapie. Lorsque des patients avec MC stables après 6 mois d'association, ce sont vus proposé l'arrêt de l'IS, on retrouvait une CRP plus élevée et une infliximabémie plus basse, sans qu'un bénéfice clinique soit prouvé à poursuivre l'association. On notera que la durée d'association était de 20 mois dans ce travail,<sup>94</sup> L'utilisation d'une association avec un IS type MTX ou AZA a prouvé la diminution du risque de survenue d'Ac anti-IFX (46 vs 73%,  $p < 0,001$ ) et donc un effet préventif sur le risque de perte de réponse<sup>95</sup>. Mais l'effet bénéfique de son utilisation après perte de réponse n'a pas été étudié. Une étude de cohorte de 121 patients avec MICI sous association IS et IFX, retrouve en analyse multivariée qu'avoir une bithérapie diminue le risque d'échappement thérapeutique (OR=0,52 IC=0,35-0,79) et une diminution du switch à l'ADA<sup>96</sup>. Là encore le clinicien en pratique quotidienne a souvent recourt à l'introduction d'IS en cas d'échec des stratégies d'optimisation d'anti-TNF.

## **5. Pratique clinique au CHU de Rouen**

Dans notre service en cas d'échappement à un premier anti-TNF, la pratique est de tenter d'en retrouver l'efficacité, soit en diminuant les intervalles, soit en augmentant la posologie au moment de l'administration, soit les deux selon les critères définis précédemment. Enfin en cas d'échec de cette optimisation de dose d'anti TNF deux options étaient proposés soit l'introduction ou la réintroduction d'IS, dans le cas où cette option était envisageable et en dernier recours le switch d'anti-TNF.

En l'absence de données concordantes sur le rôle des Ac anti-TNF et de l'infliximabémie ainsi que les difficultés d'accès à ces techniques (non disponibles hors recherche au CHU de Rouen), ces éléments n'ont pas été intégrés dans la pratique clinique quotidienne au CHU.

## **II) Objectif**

L'objectif de notre travail a été de déterminer de manière rétrospective le devenir des patients suivis pour une MICI sous anti-TNF au CHU de Rouen. L'objectif principal de l'étude était d'analyser les facteurs prédictifs d'échec des traitements anti-TNF et d'évaluer les stratégies d'optimisation. Les objectifs secondaires étaient d'identifier les patients qui nécessitent une optimisation et en tirent bénéfice, de l'évaluer selon le type d'anti-TNF utilisé et d'apprécier les surcoûts de cette stratégie.

## III) Matériel et Méthodes

### 1) Population

Une analyse rétrospective monocentrique a été réalisée sur la cohorte des patients suivis pour une MICI dans le service d'hépatogastroentérologie du CHU de Rouen. Les critères d'inclusion étaient : les patients atteints d'une MICI objectivée par l'histologie, âgés de plus de 16 ans, qui recevaient un traitement anti-TNF par ADA ou IFX entre septembre 2009 à septembre 2011 au CHU de Rouen. Seuls les patients pour lesquels les données étaient disponibles ont été analysés.

### 2) Méthodes

Les dossiers ont été analysés de manière rétrospective, les données suivantes: l'âge, le sexe, le poids, la présence d'un tabagisme : actif ou sevré, le type de MICI et la classification selon Montréal (*cf figure 3 et 4*), l'âge au diagnostic, la durée d'évolution de la maladie, la présence de symptômes extra-digestifs ont été recueillis.

De même concernant le traitement : l'indication du traitement, le type d'anti TNF, le nombre total de cure, la durée du traitement anti TNF, la dose d'entretien du traitement anti TNF, l'association à un IS et le type d'IS ont été recueillis.

L'évolution sous traitement avec notamment la survenue ou non d'un échec était recherchée dans les dossiers. L'échec était défini par le clinicien de manière subjective (critères cliniques) ou de manière objective (critères radiologiques, endoscopiques ou biologiques).

Les résultats des variables quantitatives ont été présentés par la moyenne  $\pm$  écart-type et ceux des variables qualitatives par nombre (pourcentage).

#### 1. Echec des anti-TNF

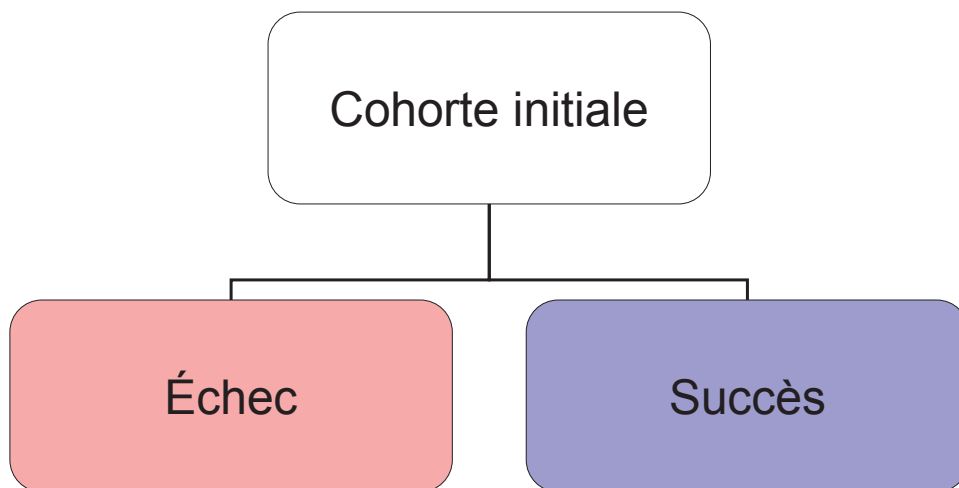
Une première comparaison des patients a été faite selon la survenue ou non d'un échec des anti-TNF au cours du suivi. L'échec des anti-TNF était défini par :

- la nécessité du recours à un traitement chirurgical,

- le recours à un traitement expérimental,
- la survenue d'un décès,
- le switch pour la ciclosporine.

Les facteurs associés aux échecs des anti-TNF ont été étudiés.

**Flow chart 1 : Echec des anti-TNF**



## **2. Optimisation du traitement anti-TNF**

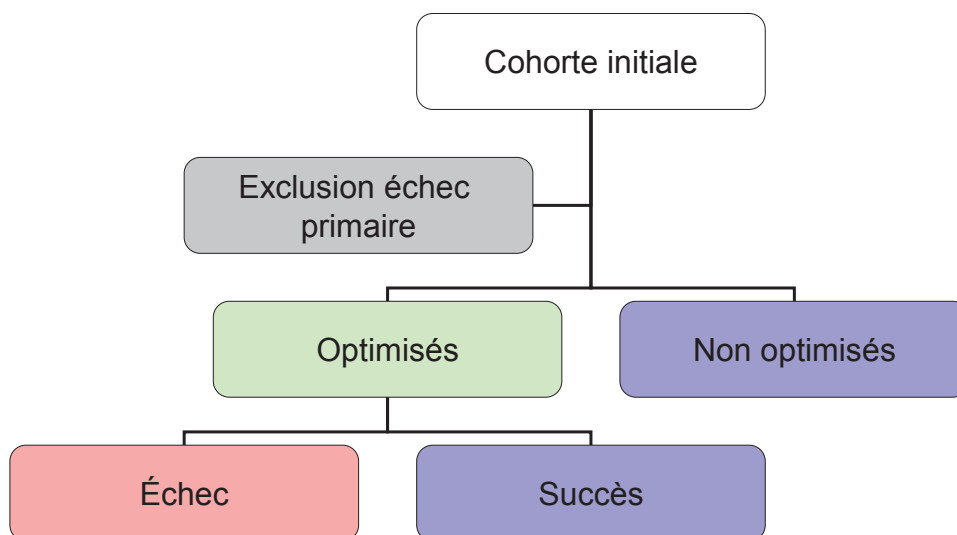
Dans cette analyse ont été exclus les échecs primaires, c'est-à-dire les échecs survenus avant le recours à une optimisation. Nous nous sommes intéressés dans cette analyse à l'optimisation du traitement anti-TNF. La comparaison entre les patients optimisés et les patients non optimisés a été étudiée.

L'échec de l'optimisation a été défini comme :

- la nécessité du recours à un traitement chirurgical,
- le recours à un traitement expérimental,
- la survenue d'un décès,
- le switch pour la ciclosporine,
- le switch d'anti-TNF.

Les facteurs associés aux échecs de l'optimisation ont été étudiés.

### **Flow Chart 2 : Optimisation des anti-TNF**



### **3. Optimisation des patients sous analyse par molécule**

L'optimisation a ensuite été étudiée chez les patients selon l'anti-TNF de début (IFX ou ADA). Ces deux analyses ont été réalisées sur les mêmes principes que l'analyse globale de l'optimisation.

### **4. Analyse de coût par molécule**

Une analyse de coût a été effectuée pour chacune des molécules anti-TNF. Le surcoût lié aux différentes stratégies d'optimisation a été étudié selon le type d'anti-TNF. Le surcoût pour éviter un échec du traitement a ensuite été calculé en le rapportant à l'efficacité de l'optimisation selon la molécule.

## **5. Comparaison ADA-IFX**

La comparaison du recours à l'optimisation et du nombre d'échec a été comparé selon l'anti-TNF utilisé en première ligne.

### **3) Analyse statistique**

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel Graphpad prism 5®. Les résultats sont présentés en nombre et pourcentage pour les données qualitatives et en moyenne + écart type pour les données quantitatives. Un test du  $\chi^2$  a été réalisé pour les analyses qualitatives. Les variables quantitatives ont été analysées par un test de Mann-Whitney-Wilcoxon. Des courbes de survie ont été réalisées avec un test du Log-Rank pour étudier la survenue des échecs. Les résultats des tests ont été retenus comme statistiquement significatifs pour un  $p < 0.05$ .

## IV) Résultats

### 1) Descriptif de la population

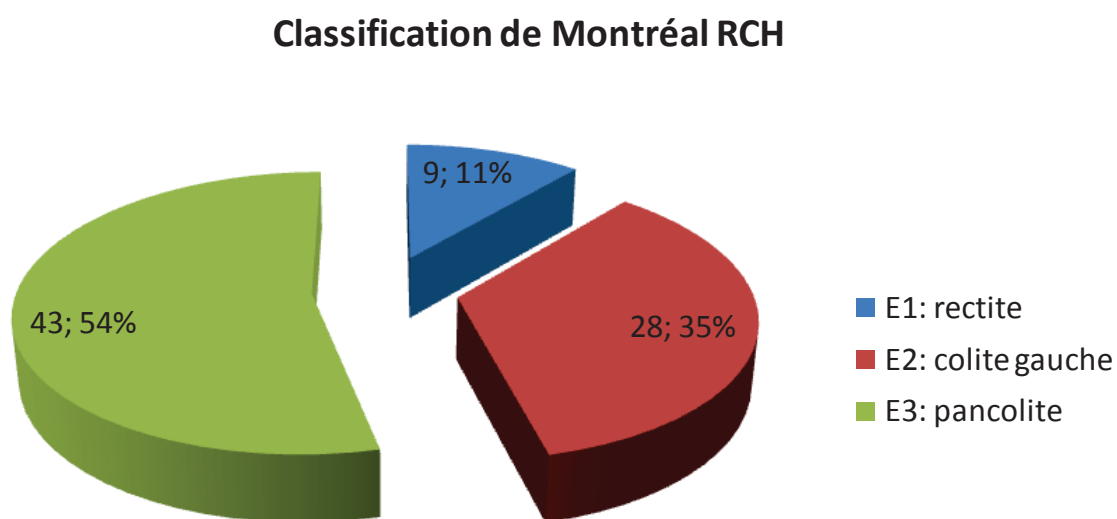
Trois cents patients ayant reçu une biothérapie ont été inclus dans l'étude, cette cohorte correspondait à environ un tiers des patients suivis pour une MICI dans le service. Cinquante six pour cent étaient des femmes, âgés en moyenne de 37 ans ( $\pm 11$ ) au moment de l'étude avec un poids d'environ 67 Kg ( $\pm 13$ ). Un tabagisme ancien ou actif était rapporté dans 36% des cas.

Les patients étaient tous atteints d'une MICI dont les caractéristiques sont rapportées dans le **tableau 1**. Leur maladie évoluait depuis environ 9 ans ( $\pm 5$ ). La majorité d'entre eux avait une MC (71.7%), le plus souvent diagnostiquée entre 17 et 40 ans (70%). L'atteinte de la maladie était plutôt iléo-colique (62%), s'y associait une atteinte périnéale dans 44% des cas, une atteinte gastro-intestinale haute dans 5% des cas et l'association des deux dans 5% des cas. La maladie était à proportion similaire non pénétrante/ non sténosante (35%), sténosante (19%), pénétrante (33%) et dans 13% des cas sténosante et pénétrante. Les RCH étaient quant-à elle principalement étendue. Une manifestation extra-digestive était rapportée dans 31% des cas. Les caractéristiques de la maladie selon la classification de Montréal sont exposées dans les **figures 6 à 8**.

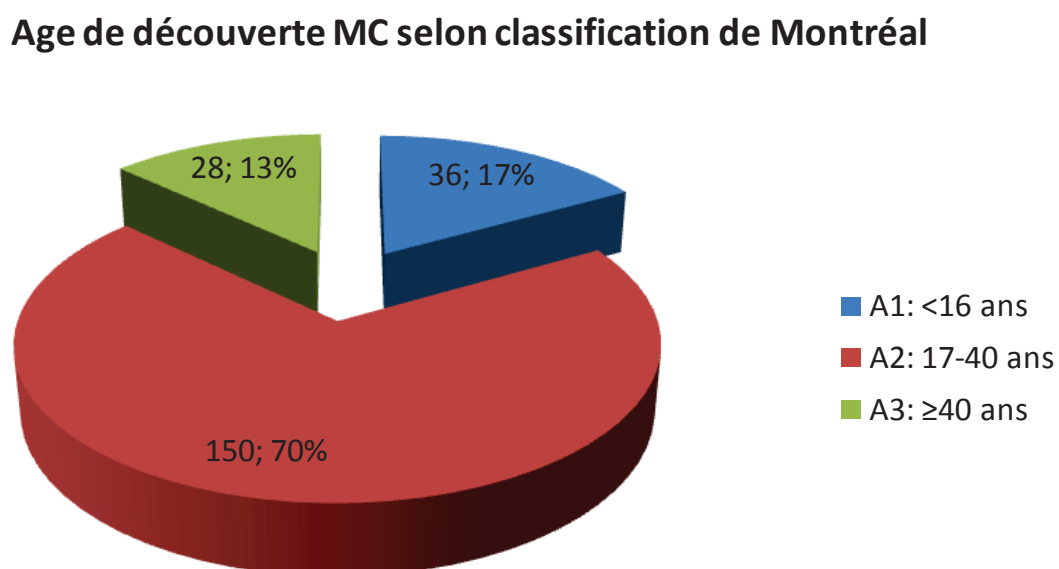
**Tableau 1 : Caractéristiques des MICI.**

Caractéristiques		Population
Type de MICI	RCH	78 (26.0)
	MC	215 (71.7)
	Inclassée	7 (2.3)
Age au diagnostic (année)		28 $\pm$ 10.0
Durée d'évolution de la maladie		9 $\pm$ 5.4
Symptômes extra-digestifs		92 (30.7)
-Articulaire		63 (68.5)
-Cutané		12 (13.0)
-Ophtalmologique		2 (2.2)
-Articulaire et cutané		10 (10.9)
-Cutané et ophtalmologique		1 (1.1)
-Articulaire et ophtalmologique		4 (4.3)

**Figure 6 : Nombre de RCH et pourcentage selon les catégories de la classification de Montréal.**

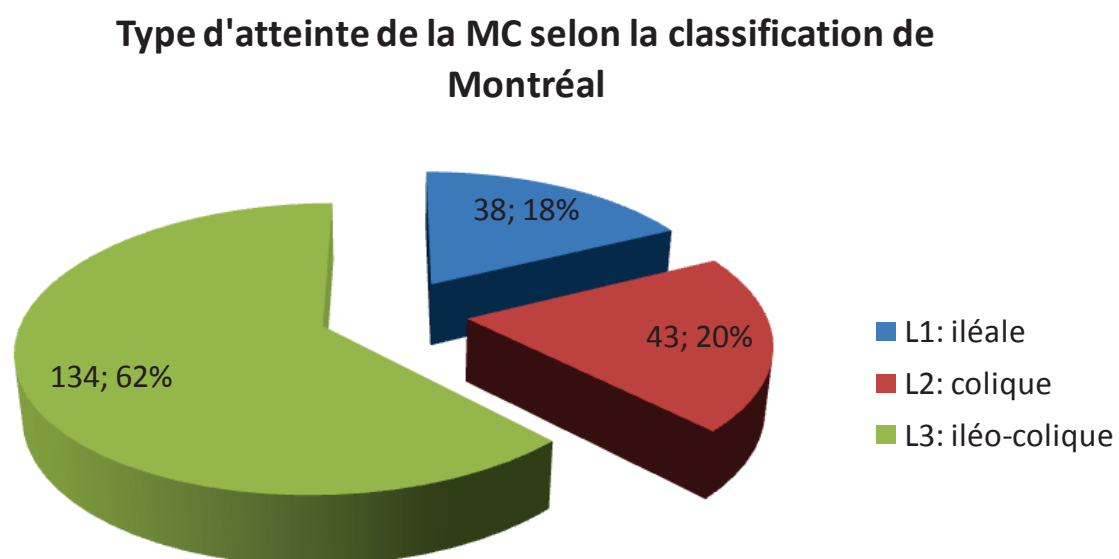


**Figure 7 : Nombre de MC et pourcentage par tranche d'âge de découverte selon la classification de Montréal.**





**Figure 8 : Nombre de MC et pourcentage par type d'atteinte selon la classification de Montréal.**

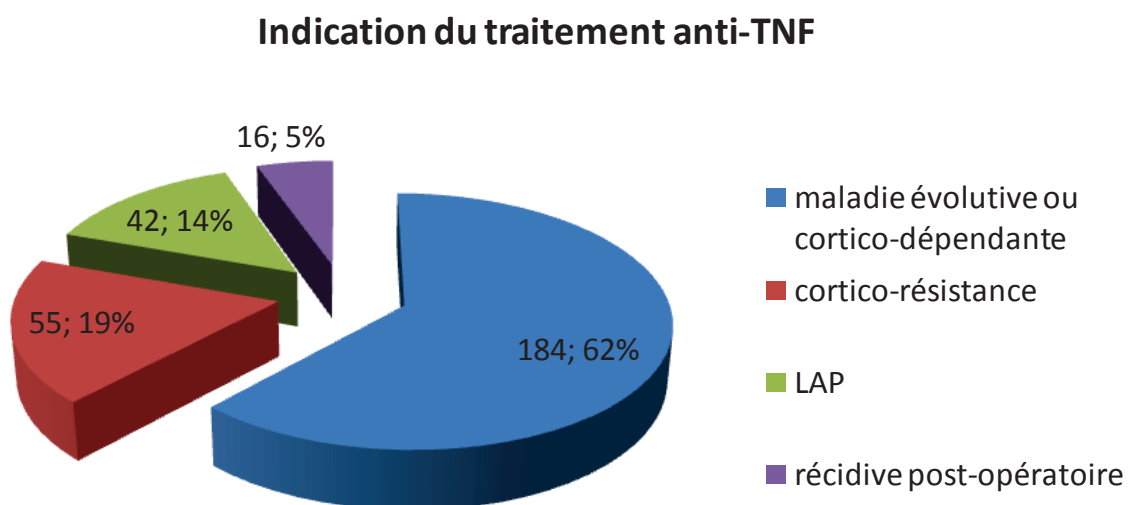


Tous les patients de la cohorte étaient traités par anti TNF. L'indication du recours à un traitement anti-TNF était dans 61% des cas une maladie évolutive ou cortico-dépendante. Les indications du traitement anti-TNF sont exposées dans la **figure 9**. L'anti-TNF choisi initialement était le plus souvent l'IFX dans 74% des cas, et il était utilisé en bithérapie dans 70% des cas. Les autres caractéristiques du traitement anti TNF sont exposées dans le **tableau 2**.

**Tableau 2 : Caractéristiques du traitement anti TNF des patients.**

Caractéristiques	Population
Durée totale sous anti TNF (mois)	30 ± 19.3
Type d'anti TNF en 1 <sup>ère</sup> ligne	
ADA	77 (25.7)
IFX	223 (74.3)
Dose du traitement d'entretien par anti TNF (mg)	
ADA	40.8
IFX	5.5
Indication du traitement anti TNF	
Association à un IS	211 (70.3)
-AZA, purinéthol	151 (71.6)
-Mésalazine	12 (5.7)
-MTX	36 (17.1)
-AZA ou purinéthol et mésalazine	8 (3.8)

**Figure 9 : Nombre de MICI et pourcentage répartis selon l'indication du traitement anti- TNF**



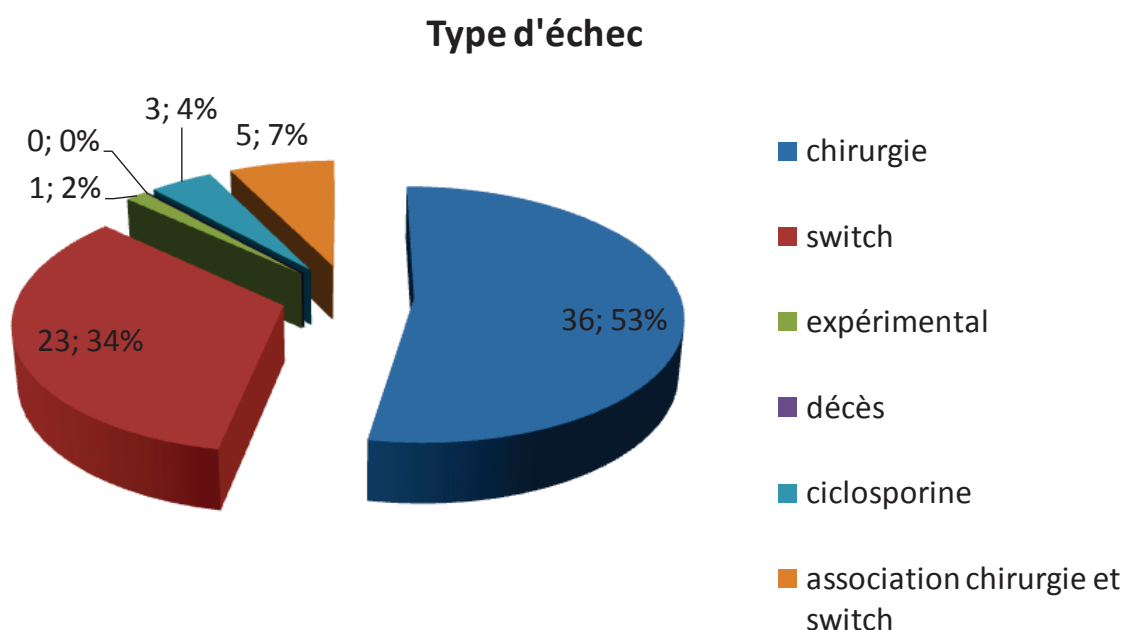
L'échec de la première molécule anti TNF survenait dans 22.7% des cas, principalement le recours à une chirurgie (53%), les autres types d'échec sont exposés dans la **figure 10**. L'optimisation survenait quant-à elle dans 40% des cas avec le plus souvent recours à un rapprochement des injections (57%) sur des critères cliniques dans la majorité

des cas (65%). Les caractéristiques des optimisations et des échecs sont rapportés dans le **tableau 3**. Les stratégies d'optimisations sont exposées dans la **figure 11**.

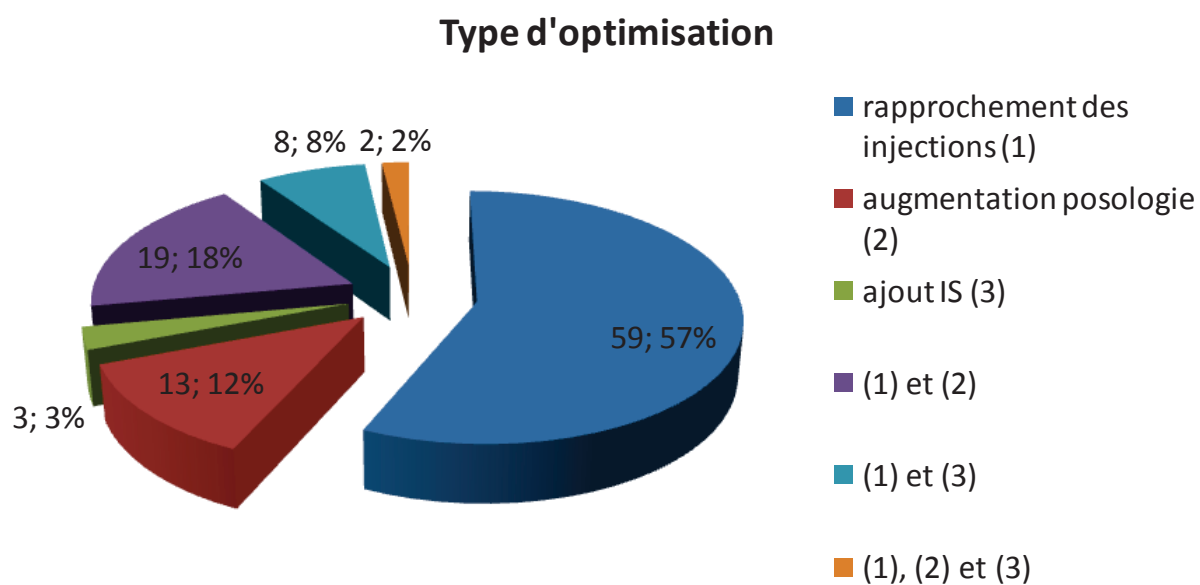
**Tableau 3: Caractéristiques de l'optimisation.**

Caractéristiques		Population
Optimisation		104 (40.2)
Critères d'optimisation	Clinique	68 (65.4)
	Radiologique	7 (6.7)
	Endoscopique	7 (6.7)
	Biologique	22 (21.2)
Echec des anti-TNF		45 (15.0)
1 <sup>er</sup> échec (stratégie molécule dépendante)		68 (22.7)
Critère du 1 <sup>er</sup> échec	Clinique	13 (19.1)
	Radiologique	32 (47.1)
	Endoscopique	5 (7.3)
	Biologique	18 (26.5)
Durée avant 1 <sup>er</sup> échec ou date point (mois)		36 ± 19.1
Durée après 1 <sup>er</sup> échec (mois)		4 ± 5.62
2 <sup>ème</sup> Echec		16 (23.5)
Critères du 2 <sup>ème</sup> échec	Chirurgie	9 (56.2)
	Switch anti-TNF	4 (25.0)
	Expérimental	2 (12.5)

**Figure 10 : Nombre et pourcentage de patients selon le type d'échec.**

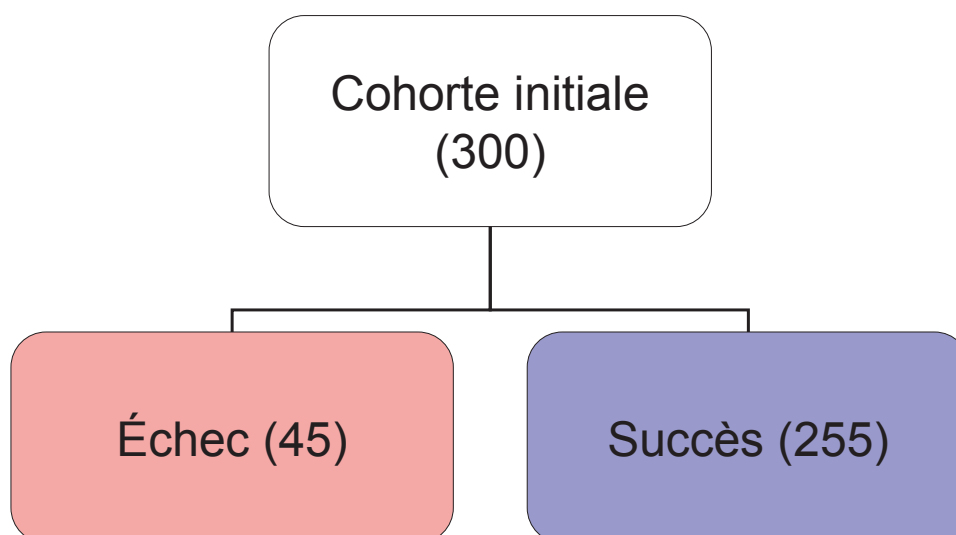


**Figure 11 : Nombre et pourcentage de patients selon la stratégie d'optimisation utilisée.**



## 2) Echec des anti-TNF

**Flow chart 1 bis: Echec des anti-TNF**



### **Facteurs associés à l'échec des anti-TNF $\alpha$ :**

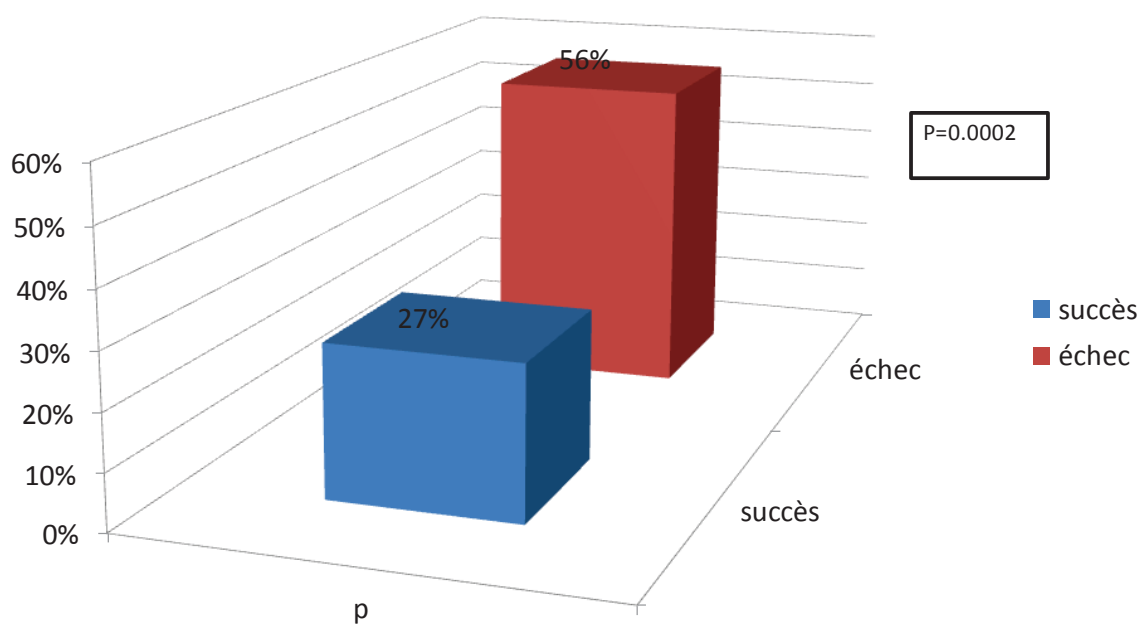
L'atteinte ano-périnéale (**figure 12**,  $p=0,002$ ), et le caractère sténosant et pénétrant (**figure 13**,  $p<0,0001$ ) des MC étaient associés de manière significative à l'échec du traitement anti-TNF. On notait une tendance à moins de maladie évolutive ou corticodépendante dans les patients en échec du traitement ( $p=0.09$ ). Toutes les caractéristiques étudiées sont présentées dans le **tableau 4**.

Un test du log Rank entre les patients ayant une maladie évoluant depuis 5 ans ou moins et les patients ayant une maladie ancienne ( $> 5$  ans) ne retrouvait pas de différence sur la survenue d'un échec au cours du suivi ( $p=0.86$ ).

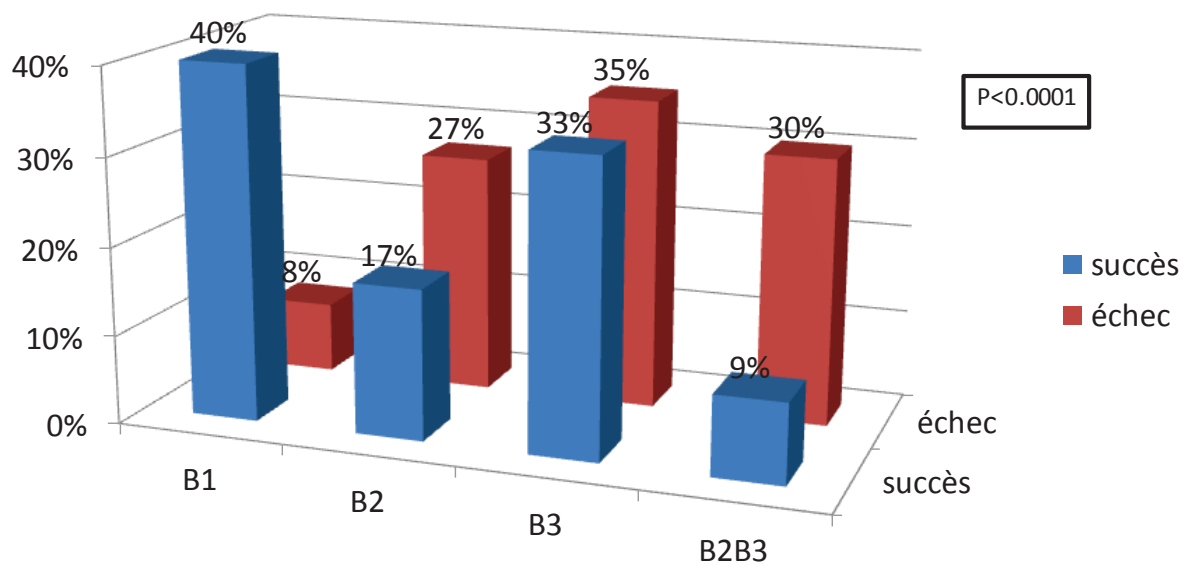
**Tableau 4 : Caractéristiques associées à l'échec des anti-TNF.**

Variables			Echec (45)	Succès (255)	P
Caractéristiques démographiques					
Age (année)			36 ±11.3	37 ±14.0	0.38
Sexe masculin			22 (48.9)	109 (42.7)	0.51
Poids (Kg)			64 ± 17.8	67 ±16.6	0.12
Tabac			19 (42.2)	77 (30.2)	0.12
Caractéristiques des MICI					
Type de MICI		MC RCH Inclassée	37 (82.2)	178 (69.8)	0.18
			8 (17.8)	70 (27.5)	
			0 (0)	7 (2.7)	
Age au diagnostic (année)			26 ±11.0	28 ±13.3	0.17
Durée d'évolution de la maladie (année)			10 ±7.5	9 ±6.4	0.39
Classification de Montréal					
RCH		E1	0 (0)	9 (12.9)	NS
		E2	2 (25.0)	26 (37.1)	
		E3	6 (75.0)	35 (50.0)	
MC	A	A1	7 (18.9)	30 (16.9)	0.88
		A2	26 (70.3)	124 (69.7)	
		A3	4 (10.8)	24 (13.5)	
	L	L1	6 (16.2)	32 (18.0)	0.94
		L2	7 (18.9)	36 (20.2)	
		L3	24 (64.9)	110 (61.8)	
		L4	1(2.7)	9(5.1)	NS
Signes extradigestifs			9 (20.0)	82 (32.2)	0.11
Caractéristiques du traitement anti-TNF					
Durée du traitement anti-TNF (mois)			27 ±28.1	31 ±22.8	0.30
Type d'anti-TNF					
Début de traitement		ADA	10 (22.2)	67 (26.3)	0.57
		IFX	35 (77.8)	188 (73.7)	
Fin de traitement		ADA	20 (44.4)	77 (30.2)	0.06
		IFX	25 (55.6)	177 (69.4)	
Indication du traitement anti-TNF					
-Maladie évolutive, cortico-dépendance			23 (51.1)	161 (63.1)	0.09
-Cortico-résistance			7 (15.6)	48 (18.8)	
-LAP			11 (24.4)	31 (12.2)	
-Récidive post-opératoire			4 (8.9)	12 (4.7)	
Association à un IS			29 (64.4)	178 (69.8)	0.49
Caractéristiques de l'optimisation					
Optimisation			14 (31.1)	90 (35.3)	0.62
Critères d'optimisation	Clinique		11 (78.6)	58 (64.4)	0.37
	Objectif		3 (21.4)	32 (35.6)	

**Figure 12 : Pourcentage de MC en échec des anti-TNF selon la présence de LAP ou non.**

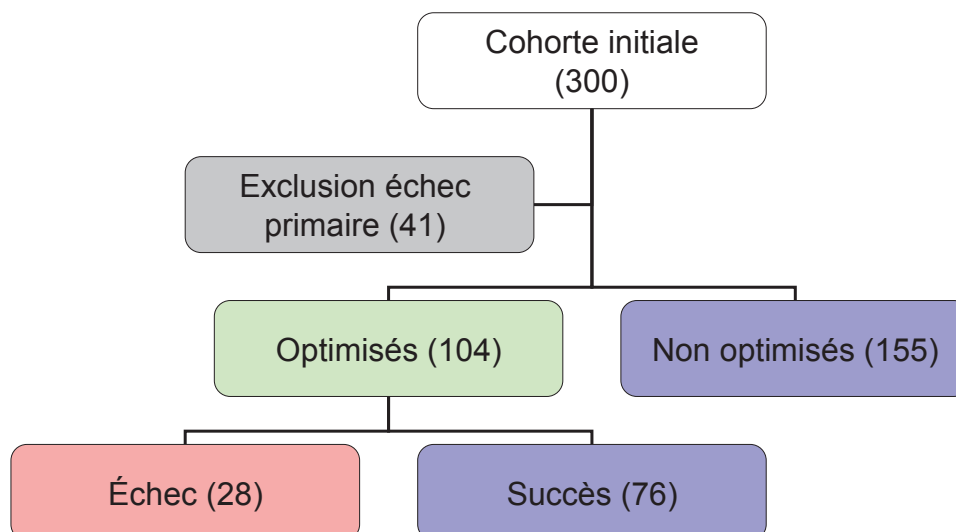


**Figure 13 : Pourcentage de MC en échec des anti-TNF selon le mode d'évolution de la maladie.**



### 3) Résultats et caractéristiques de l'optimisation des anti-TNF

Flow Chart 2 bis: Optimisation des anti-TNF



#### Facteurs associés à l'optimisation :

Cent cinquante cinq patients étaient stables sous traitement sans nécessiter le recours à une optimisation. Pour les 104 patients restant qui ont tous été optimisés, 28 patients ont présenté un échec malgré l'optimisation du traitement, cet échec survenait après un délai moyen de 17 mois. L'optimisation avait donc permis de poursuivre l'anti-TNF $\alpha$  sans atteindre notre définition de l'échec dans 76 cas (73,1%).

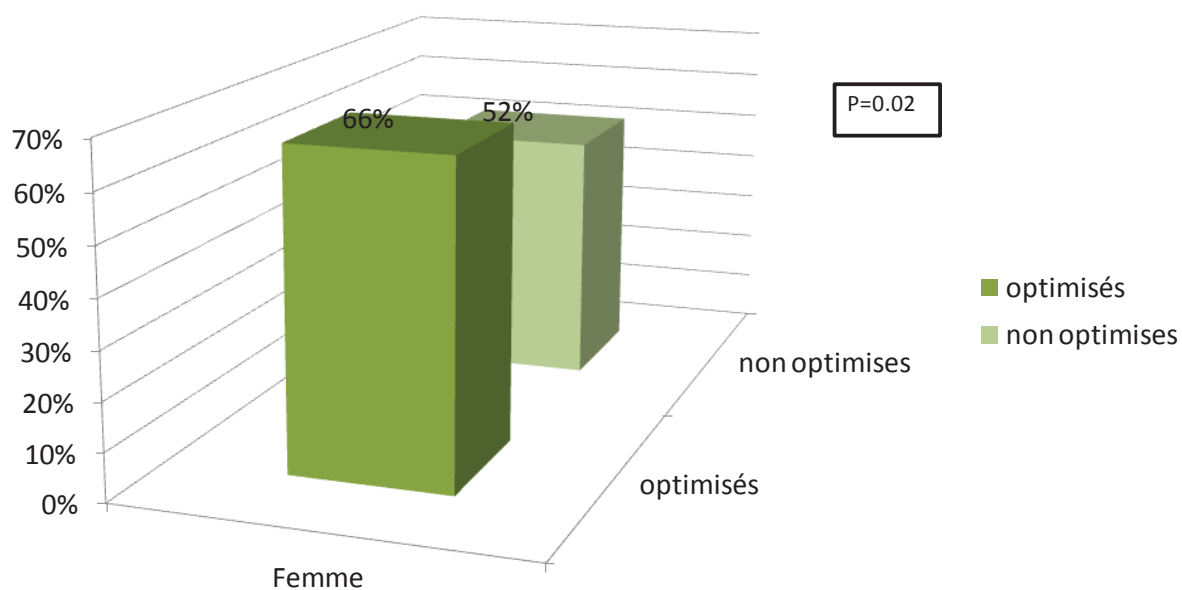
Le recours à une optimisation était plus fortement associé avec le sexe féminin (*figure 14*,  $p=0.02$ ), une MC plutôt qu'une RCH (*figure 15*,  $p=0.04$ ). Toutes les caractéristiques étudiées sont présentées dans le *tableau 5*.



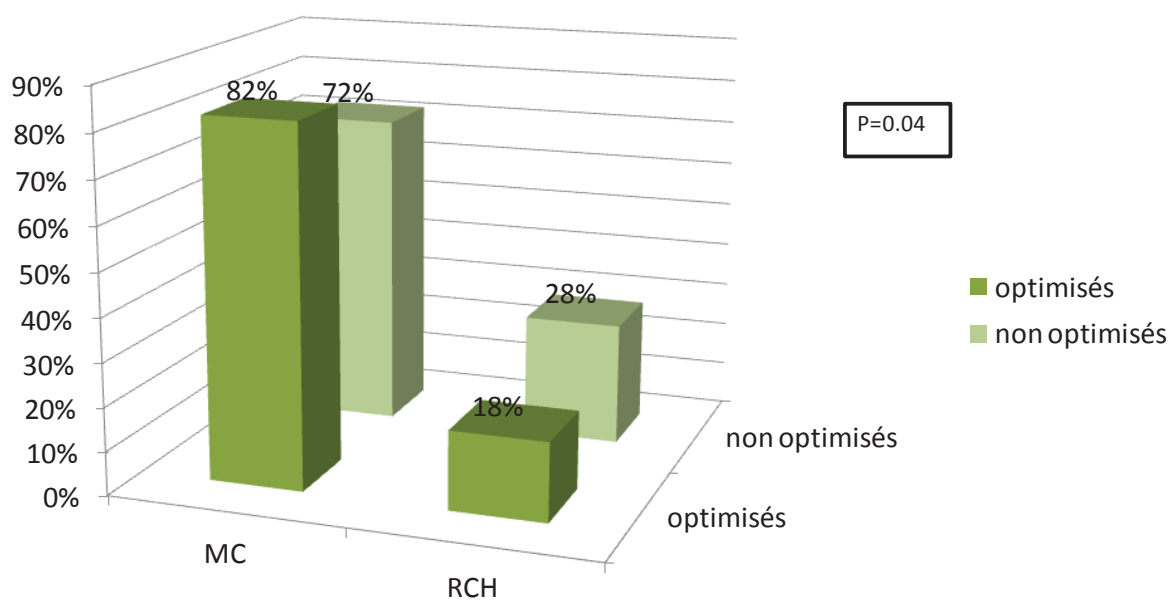
***Tableau 5 : Caractéristiques associées au recours à une optimisation des anti-TNF.***

Variables			Optimisés (104)	Non optimisés (155)	P
Caractéristiques démographiques					
Age (année)			36 ±1.4	37 ±1.0	0,27
Poids (Kg)			65 ±1.7	68 ± 1.3	0.13
Tabac			27 (26.0)	52 (33.5)	0.19
Caractéristiques des MICI					
Age au diagnostic (année)			28 ± 1.4	28 ± 1.0	0,77
Durée d'évolution de la maladie (année)			8 ± 0.6	9 ± 0.6	0.66
Classification de Montréal					
RCH		E1	1 (4.5)	8 (16.0)	0.22
		E2	7 (31.8)	20 (40.0)	
		E3	14 (63.6)	22 (44.0)	
MC	A	A1	10 (12.3)	18 (18.0)	0.59
		A2	60 (74.1)	71 (71.0)	
		A3	10 (12.3)	11 (11.0)	
	L	L1	10 (12.3)	19 (19.0)	0.46
		L2	17 (21.0)	18 (18.0)	
		L3	54 (66.7)	63 (63.0)	
		L4	6 (7.4)	4 (4.0)	
	P	P	31 (38.3)	47 (47.0)	0.24
		Non p	50 (61.7)	53 (53.0)	
	B	B1	37 (45.7)	35 (35.0)	0.30
		B2	10 (12.3)	22 (22.0)	
		B3	27 (33.3)	34 (34 .0)	
		B2B3	7 (8.6)	9 (9.0)	
Signes extradigestifs			38 (36.5)	42 (27.1)	0.11
Caractéristiques du traitement anti-TNF					
Durée du traitement anti-TNF (mois)			32 ± 2.0	30 ±2.0	0.11
Type d'anti-TNF					
Début de traitement	ADA	30 (28.8%)	35 (22.5%)	0.25	
	IFX	74 (71.2%)	120 (77.4%)		
Fin de traitement	ADA	39 (37.5)	43 (27.8)	0.09	
	IFX	64 (61.5)	112 (72.2)		
Indication du traitement anti-TNF					
-Maladie évolutive, cortico-dépendance			64 (61.5)	99 (63.9)	0.68
-Cortico-résistance			22 (21.1)	26 (16.8)	
-LAP			11 (10.6)	22 (14.2)	
-Récidive post-opératoire			4 (3.8)	8 (5.1)	
Association à un IS			70 (67.3)	110 (71.0)	0.53

**Figure 14 : Pourcentage de patients par genre selon le recours ou non à une optimisation.**



**Figure 15 : Pourcentage de patients par type de MICI selon le recours ou non à une optimisation.**



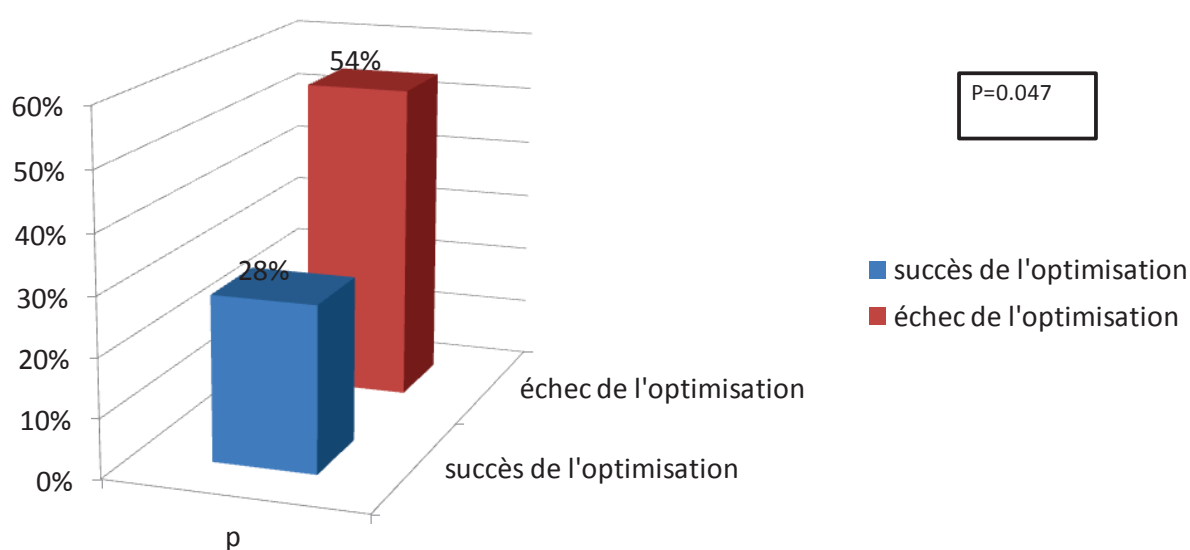
## 1. Echec des anti-TNF chez les patients optimisés

Dans notre cohorte 104 patients ont bénéficié d'une optimisation de leur traitement. Cette stratégie a permis une évolution favorable chez 76 d'entre eux, tandis que 28 patients restaient en échec de leur traitement anti-TNF.

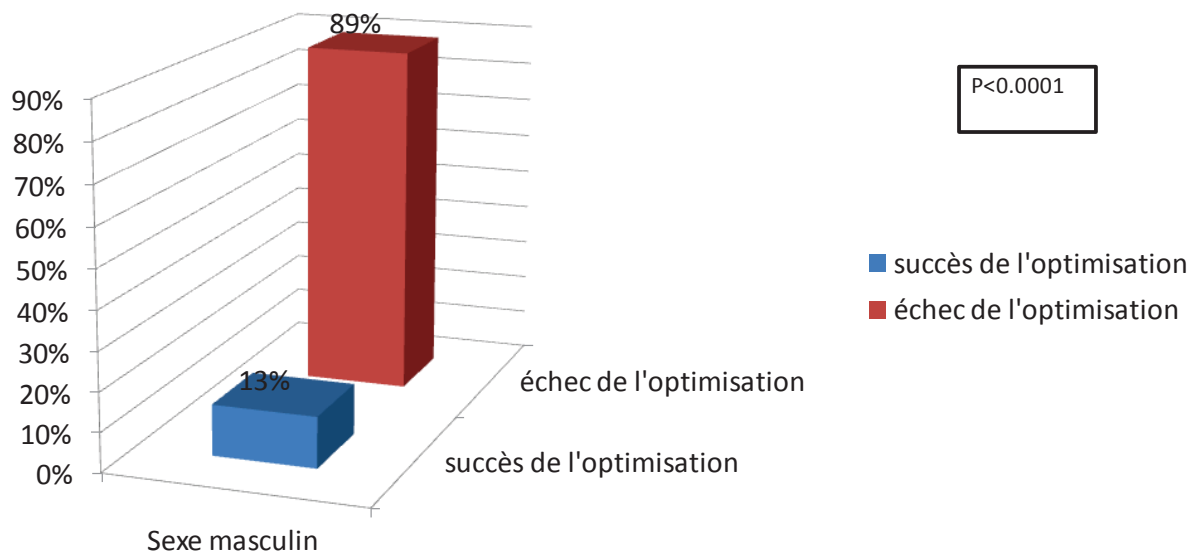
### Facteurs associés à l'échec de l'optimisation :

Les facteurs prédictifs d'échec de la stratégie d'optimisation étaient le sexe masculin, la présence de LAP (*figures 16 à 17*). L'ADA tendait plus fréquemment à être associé à l'échec, en effet 43% des patients en échec de l'optimisation était sous ADA tandis que seulement 24% des patients en succès de l'optimisation l'étaient ( $p=0.055$ ).

**Figure 16 : Pourcentage de patients avec LAP selon le succès ou l'échec de la stratégie d'optimisation.**

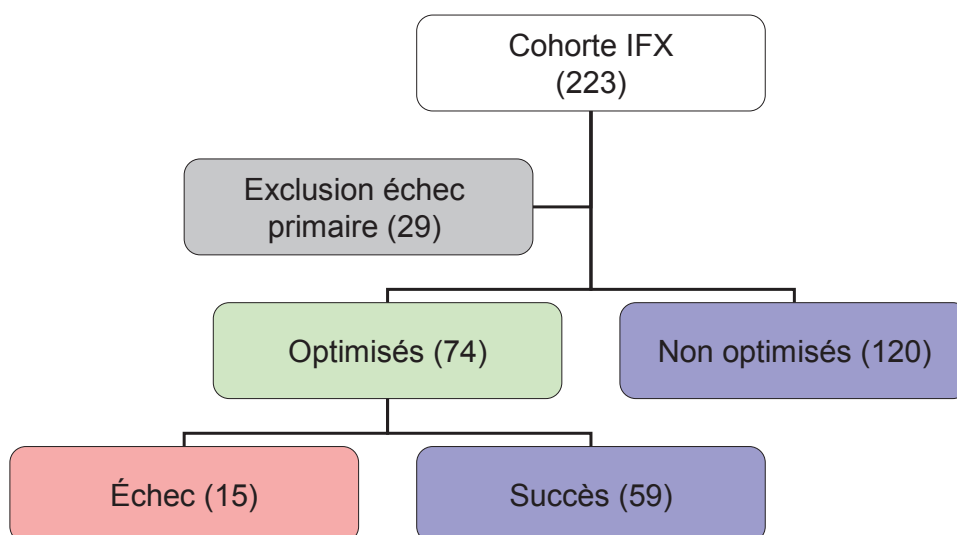


**Figure 17 : Pourcentage de patients par genre selon le succès ou l'échec de la stratégie d'optimisation.**



## 2. Résultats et caractéristiques de l'optimisation des patients sous infliximab

**Flow Chart 3: Optimisation des patients sous IFX**

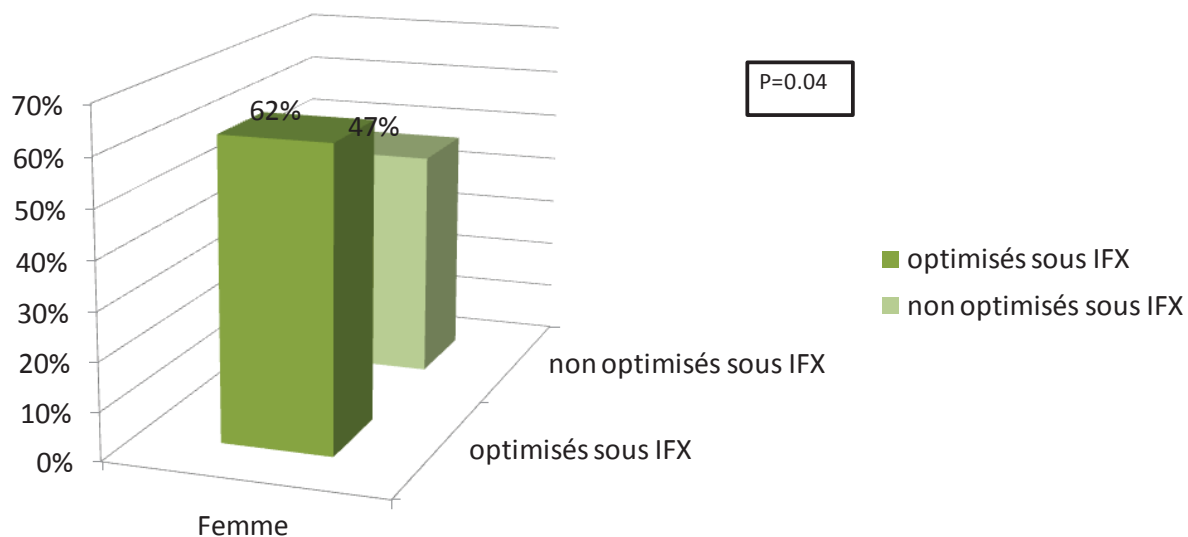


Dans la cohorte des patients sous IFX, 29 patients étaient en échec primaire avant le recours à une optimisation (échec selon la stratégie molécule dépendante). Cent vingt patients étaient stables sous IFX sans nécessiter le recours à une optimisation, l'optimisation a été nécessaire chez 74 patients restant, dont 15 ont présenté un échec malgré l'optimisation du traitement. L'optimisation des patients sous IFX avait donc permis d'éviter 59 échecs (79.7% des patients optimisés). Les facteurs associés au recours à une optimisation dans le sous groupe IFX étaient le sexe féminin (**figure 18**,  $p=0.04$ ), une MC plutôt qu'une RCH (**figure 19**,  $p=0.06$ ) et la présence de manifestations extradigestives (**figure 20**,  $p=0.03$ ). Toutes les caractéristiques étudiées sont présentées dans le **tableau 6**.

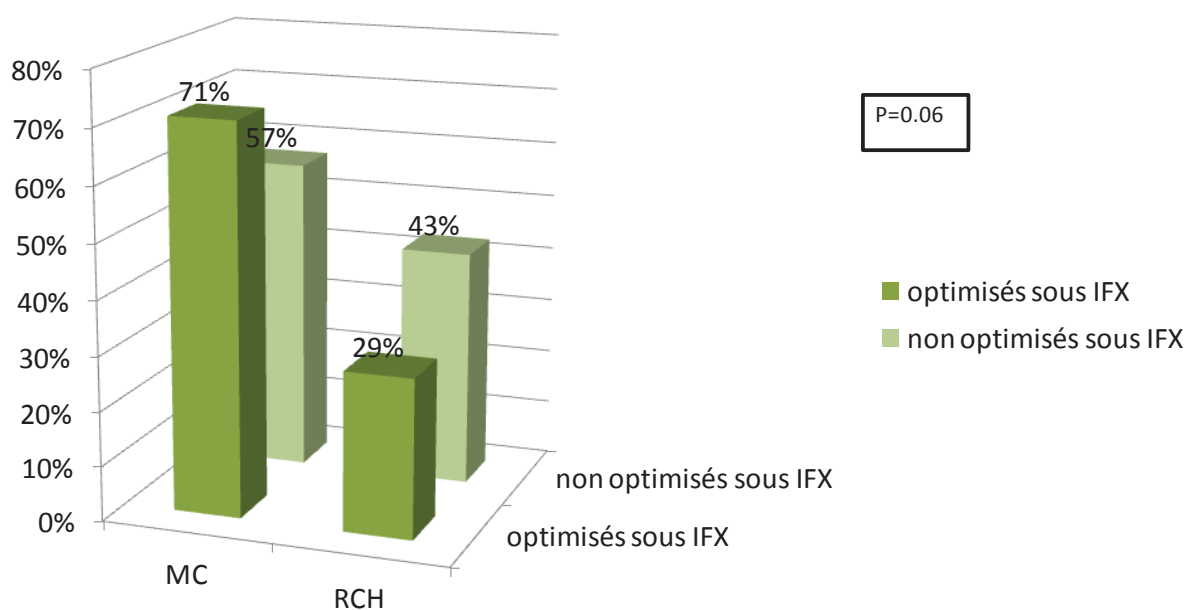
**Tableau 6: Caractéristiques associées au recours à une optimisation sous IFX.**

Variables			Optimisés (74)	Non optimisés (120)	P
Caractéristiques démographiques					
Age (année)			35 ±1.4	39 ±1.2	0.11
Poids (Kg)			67 ±1.9	69 ±1.5	0.31
Tabac			21 (28.4)	41 (34.2)	0.40
Caractéristiques des MICI					
Age au diagnostic (année)			27 ±1.3	29 ±1.2	0.26
Durée d'évolution de la maladie (année)			9 ±0.6	9 ±0.6	0.61
Classification de Montréal					
RCH		E1	1 (4.8)	8 (16.3)	0.24
		E2	7 (33.3)	20 (40.8)	
		E3	13 (61.9)	21 (42.9)	
MC	A	A1	7 (13.5)	15 (22.7)	0.17
		A2	42 (80.8)	43 (65.1)	
		A3	3 (5.8)	8 (12.1)	
	L	L1	6 (11.5)	11 (16.7)	0.31
		L2	9 (17.3)	17 (25.8)	
		L3	37 (71.1)	38 (57.6)	
		L4	4 (7.7)	2 (3.0)	
	P	P	27 (51.9)	35 (53.0)	0.90
		Non p	25 (48.1)	31 (47.0)	
	B	B1	22 (42.3)	25 (37.9)	0.63
		B2	4 (7.7)	8 (12.1)	
		B3	20 (38.5)	27 (40.9)	
		B2B3	6 (11.5)	4 (6.1)	
Caractéristiques du traitement anti-TNF					
Durée du traitement anti-TNF (mois)			37 ± 2.4	9 ±0.6	<0.0001
Indication du traitement anti-TNF					
-Maladie évolutive, cortico-dépendance			43 (58.1)	75 (62.5)	0.76
-Cortico-résistance			17 (23.0)	21 (17.5)	
-LAP			10 (13.5)	20 (16.7)	
-Récidive post-opératoire			2 (2.7)	4 (3.3)	
Association à un IS			54 (73.0)	91 (75.8)	0.66

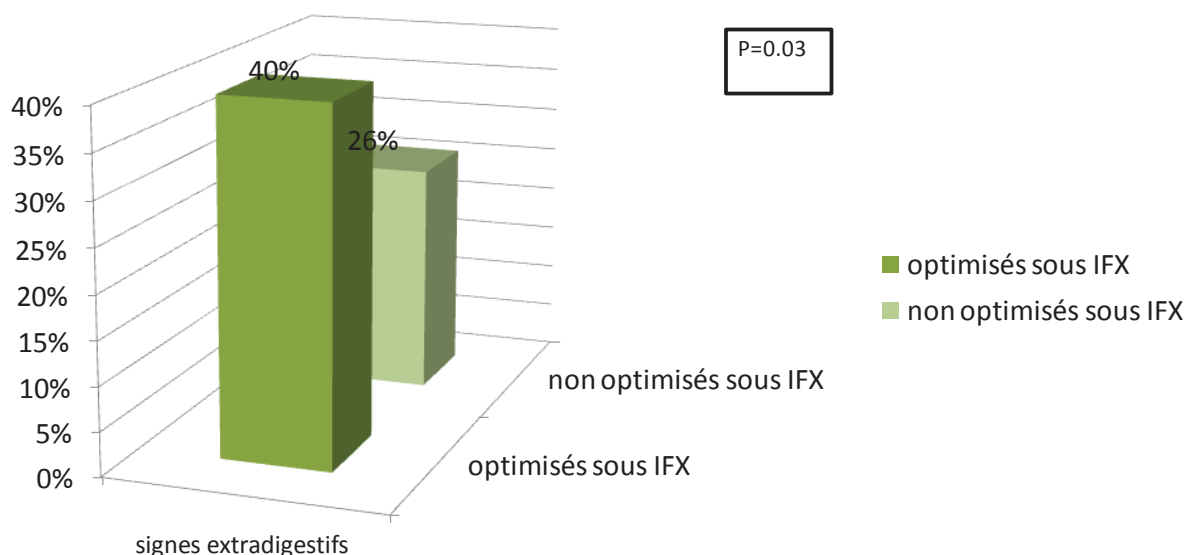
**Figure 18 : Pourcentage de patients par genre dans le sous groupe IFX, selon le recours à une optimisation ou non.**



**Figure 19 : Pourcentage de patients par type de MICI dans le sous groupe IFX, selon le recours à une optimisation ou non.**



**Figure 20 : Pourcentage de patients ayant des signes extradigestifs dans le sous groupe IFX, selon le recours à une optimisation ou non.**

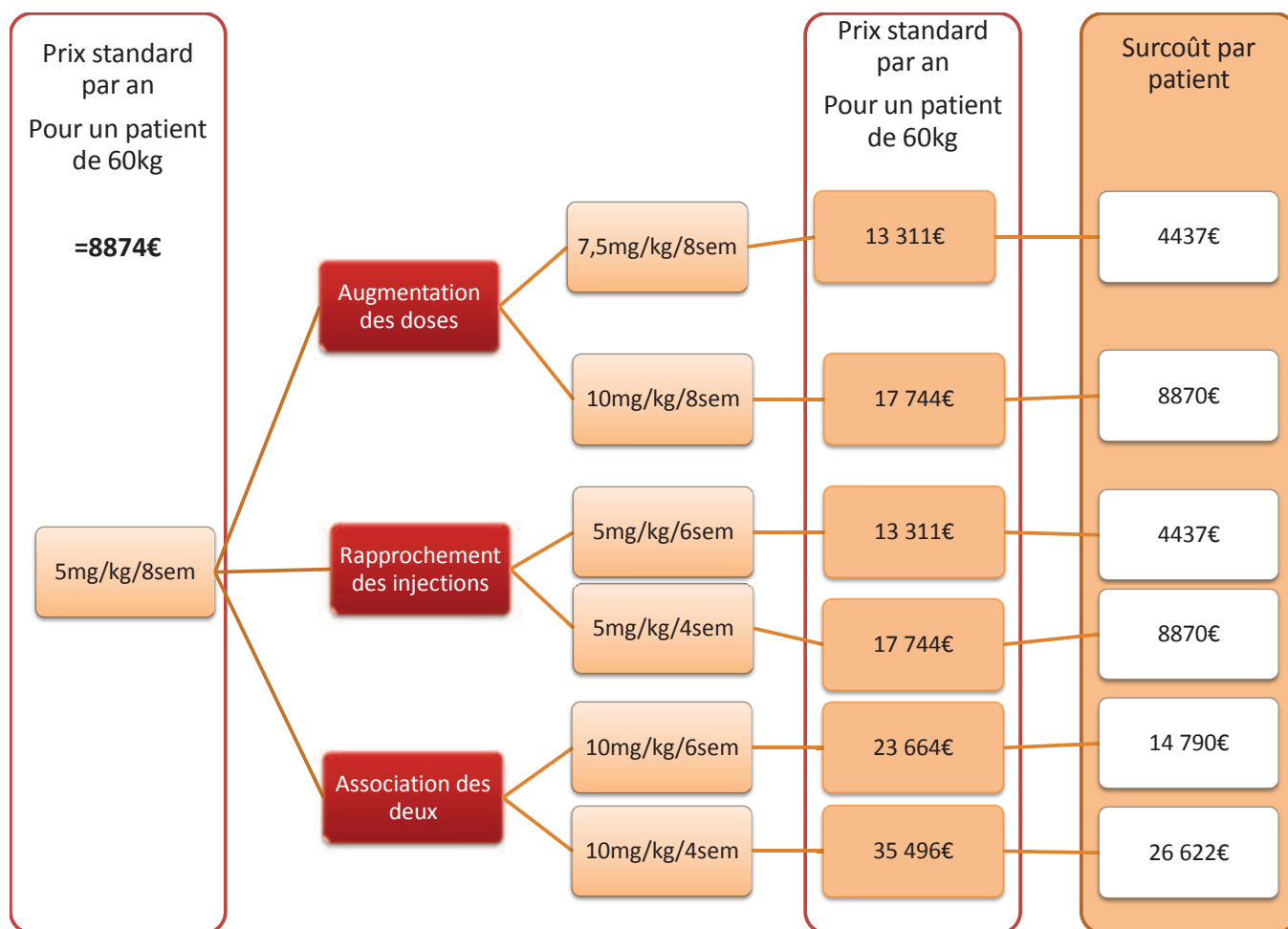


### 3. Analyse de coût de l'infliximab

Un traitement par Rémicade®, soit une injection IV de 5mg/kg/8S revient pour un patient de 60kg à 1479 € par injection (soit 300mg= 3 flacons, à 493 € chacun). Le traitement coûte donc 739 € par mois et 8874 € par an. Si on l'optimise au maximum, soit 10mg/kg/4 S le traitement revient à 35 496 € par an. Le panel des possibilités d'optimisation et de leur coût est exposé dans la **figure 21**. Le surcoût par patient optimisé est compris dans une fourchette de 4437 à 26 622 € par an. Comme il faut optimiser 1,2 patient sous IFX pour éviter un échec, le coût par échec évité est compris dans la fourchette 5324-31 946 €.

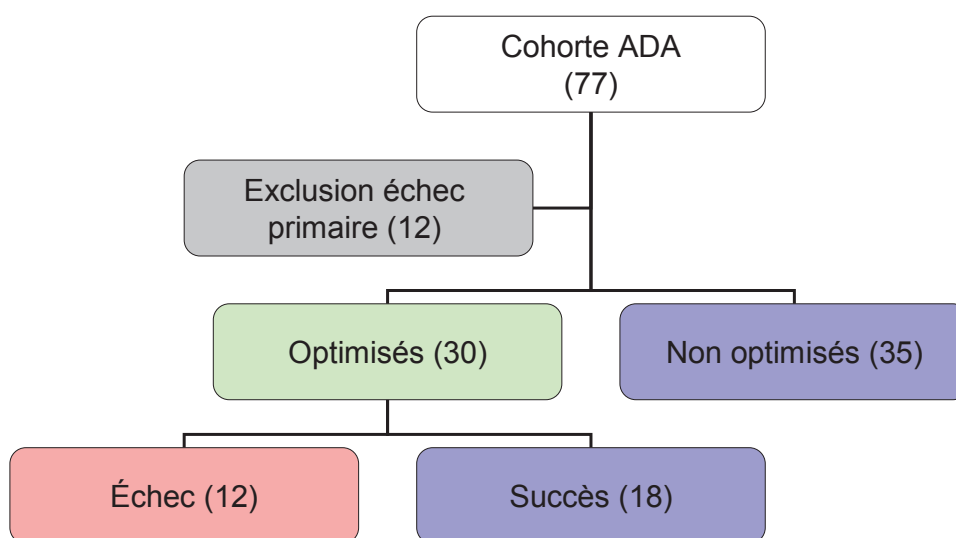


**Figure 21: Panel des coûts d'optimisation sous IFX.**



#### 4. Résultats et caractéristiques de l'optimisation des patients sous ADA

**Flow Chart 4: Optimisation des patients sous ADA**

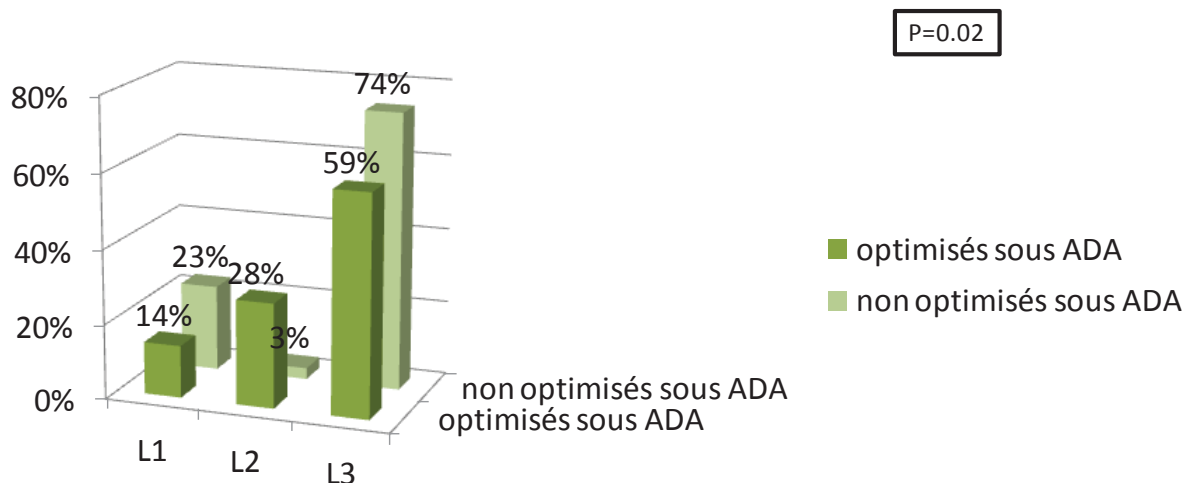


Dans la cohorte des patients sous ADA, 12 patients étaient en échec primaire avant le recours à une optimisation (échec selon la stratégie molécule dépendante). 35 patients étaient stables sous ADA sans nécessiter le recours à une optimisation. Pour les 30 patients restants qui ont tous été optimisés, 12 patients ont présenté un échec malgré l'optimisation du traitement. L'optimisation des patients sous ADA avait donc permis d'éviter 18 échecs (60.0%). Une seule caractéristique était associée au recours à l'optimisation sous ADA : l'atteinte colique de la MC (**figure 22**,  $p=0.02$ ). Toutes les caractéristiques étudiées sont présentées dans le **tableau 7**.

**Tableau 7 : Caractéristiques associées au recours à une optimisation sous ADA.**

Variables			Optimisés (30)	Non optimisés (35)	P
Caractéristiques démographiques					
Age (année)			38 ±3.5	32 ±1.6	0.62
Sexe masculin			7 (23.3)	11 (31.4)	0.47
Poids (Kg)			62 ±3.3	64 ±2.7	0.49
Tabac			6 (20.0)	11 (31.4)	0.30
Caractéristiques des MICI					
Type de MICI	MC RCH		29 (96.7) 1 (3.3)	34 (97.1) 1 (2.9)	0.91
Age au diagnostic (année)			32 ±3.4	24 ±1.4	0.20
Durée d'évolution de la maladie (année)			7 ±1.1	8 ±1.1	0.24
Classification de Montréal					
RCH		E1 E2 E3	0 (0) 0 (0) 1 (100)	0 (0) 0 (0) 1 (100)	NS
MC	A	A1	3 (10.3)	3 (8.8)	0.20
		A2	18 (62.1)	28 (82.4)	
		A3	7 (24.1)	3 (8.8)	
	L4		2 (6.9)	1 (2.9)	NS
	P	P	9 (31.0)	9 (26.5)	0.69
		Non p	20 (67.0)	25 (73.5)	
	B	B1	15 (51.7)	10 (29.4)	0.18
		B2	6 (20.7)	14 (41.2)	
B3		7 (24.1)	7 (20.6)		
B2B3		1 (3.4)	3 (8.8)		
Signes extradigestifs			8 (26.7)	11 (31.4)	0.67
Caractéristiques du traitement anti-TNF					
Durée du traitement anti-TNF (mois)			18 ±1.9	12 ±1.0	0.02
Indication du traitement anti-TNF					
-Maladie évolutive, cortico-dépendance			21 (80.0)	24 (68.6)	0.89
-Cortico-résistance			5 (16.7)	5 (14.3)	
-LAP			1 (3.3)	2 (5.7)	
-Récidive post-opératoire			2 (6.7)	4 (11.4)	
Association à un IS			16 (53.3)	19 (54.3)	0.94

**Figure 22 : Pourcentage de MC dans le sous groupe ADA par type d'atteinte selon la classification de Montréal.**



## 5. Analyse de coût de l'adalimumab

Un traitement par Humira®, soit une injection SC de 40mg/ 15 jours revient à 1041 € par mois soit 12 496 € par an. Lorsque l'on optimise ce traitement, classiquement on rapproche les injections à toutes les semaines ce qui double son coût. Le coût annuel est alors de 24 992 € par patient. Pour éviter un échec sous ADA il faut traiter 1,7 patient. Donc pour un surcoût de 21 243 € par an on évite à un patient d'être en échec du traitement anti TNF.

## 4) Comparaison ADA versus IFX

L'optimisation a permis d'éviter plus d'échec chez les patients sous IFX que sous ADA de manière significative ( $p=0.04$ ). En effet sous IFX l'optimisation a été efficace dans 79.7% des cas (59/74) alors qu'elle ne l'a été que pour 60.0% des cas avec l'ADA (18/30).

## V) Discussion

Notre étude rétrospective avait pour but de déterminer le devenir des patients suivis pour une MICI sous anti-TNF. Le premier objectif était d'identifier des facteurs prédictifs d'échec du traitement anti-TNF ainsi que d'évaluer les stratégies d'optimisation utilisée dans notre centre tertiaire. Les objectifs secondaires étaient d'identifier les patients nécessitant une optimisation ainsi que ceux qui en tirent un bénéfice. Les stratégies d'optimisation génèrent un coup que nous avons également tenté d'évaluer dans notre travail.

Notre premier résultat sur notre série de 300 patients est la survenue d'un échec du traitement anti-TNF dans 22.7% des cas. Dans ces échecs, 41 soit 13.7% des patients correspondent à un échec primaire du traitement anti-TNF, tandis que 27 soit 9.0% correspondent à un échec survenu après optimisation. Ces deux types d'échecs ne correspondent pas à proprement parler aux définitions d'échec primaire et d'échec au cours du suivi utilisées dans les études prospectives existantes dans la littérature. Notre échec primaire survient en moyenne après 10 mois sous traitement et correspond à un échec sans que le clinicien ait pu proposer une optimisation au patient (par exemple au cours d'une complication chirurgicale opérée en urgence), qu'il survienne à l'instauration du traitement ou plus tardivement dans le suivi. Notre échec au cours du suivi, correspond quant-à lui à un échec à distance de l'introduction (environ 17 mois) survenant certes au cours du suivi mais surtout survenant après une tentative d'optimisation qui s'est soldée par un échec.

La comparaison avec l'étude de Schnitzler<sup>76</sup> est intéressante. Dans sa cohorte de 614 MC sous IFX, la principale différence avec notre étude était la forte proportion de patients sous traitement « épisodique » ou à la demande chez 353 patients. Vingt deux pour cent des patients initialement répondeurs à l'IFX de sa cohorte ont dû l'arrêter malgré les tentatives d'optimisation

Nous retrouvons un taux d'échecs primaires proche de celui de Schnitzler (13.7 vs 10.9%). Les échecs primaires étaient définis dans son étude comme les patients sans réponse clinique après les deux premières injections d'IFX. Malgré cette différence de définition de l'échec primaire nos résultats sont très voisins. A noter que dans notre cohorte les échecs primaires, sont rapportés dans 15.6% des patients sous ADA et dans 13.0% des patients sous IFX.

Lorsque l'on compare les échecs au cours du suivi chez les 194 patients sous perfusions toutes les 8 S de son étude et nos patients, on constate moins d'échecs au cours du suivi dans notre étude (9.0 vs 19.1%). Cette différence de perte de réponse au cours du suivi pourrait notamment s'expliquer par la différence de population. Dans son étude, Schnitzler ne s'est intéressé qu'aux MC sous IFX, alors que notre cohorte comportait 26% de RCH. Les taux de rémission obtenus au cours de la RCH sous IFX semblent moins élevés qu'au cours des MC. Ainsi, dans les essais ayant permis une AMM de l'IFX en traitement d'entretien dans la RCH et la MC, l'efficacité semble supérieure dans la RCH en terme de rémission clinique. Dans l'essai ACT 1, 45% des patients avec RCH sous IFX en traitement d'entretien sont en rémission clinique à S54<sup>62</sup> tandis que seul 35% des patients avec MC le sont dans l'essai ACCENT 1.

Concernant les patients porteurs d'une MC, on note aussi une plus grande proportion de patients fumeurs dans la cohorte de Schnitzler (47.8% vs 36% dans notre cohorte) qui est un des critères prédictifs d'évolution défavorable (recours aux IS, chirurgie..)<sup>97</sup>.

De même une plus grande proportion féminine (61% vs 56%) est décrite dans sa population. Le sexe féminin n'est pas rapporté à notre connaissance dans la littérature comme facteur pronostic établi dans la MC. Cependant dans notre analyse le sexe féminin est retrouvé comme facteur prédictif d'échec du traitement anti-TNF.

Ces trois facteurs (type de MICI, tabagisme et genre) peuvent probablement expliquer cette différence d'efficacité.

Dans notre étude, la principale cause d'échec était le recours à une intervention chirurgicale sous anti-TNF (53%), cet échec n'était rapporté que chez 27.1% des patients en perte de réponse de la cohorte de Schnitzler<sup>76</sup>. Lorsque l'on détaille plus les résultats de Schnitzler on se rend compte qu'en réalité 144 patients (23.5%) ont eu une chirurgie majeure sous anti-TNF, mais qu'elles n'ont pas toutes été comptabilisées dans la catégorie échec. Donc l'évolution vers une prise en charge chirurgicale malgré le traitement anti-TNF reste majeure dans les deux cohortes. Le second type d'échec le plus fréquemment rapporté est le switch d'anti-TNF, ce dernier a été prescrit chez 41% des patients de notre cohorte (34% de switch et 7% de switch associé à une chirurgie) et chez 50.8% des patients de la cohorte de Schnitzler, (switch soit vers l'ADA soit vers le Cimzia). Les conditions de remboursement par l'assurance maladie en Belgique peuvent aussi expliquer le recours préférentiel au switch dont le niveau de preuve est meilleur. De plus les équipes belges prennent aussi en compte les données pharmacodynamiques que nous discuterons plus tard. Au total, l'ensemble des

données disponibles, aux limites de chacune des deux études montre des résultats comparables.

Les facteurs significativement associés à l'échec des anti-TNF dans notre cohorte étaient la présence de LAP et le caractère sténosant-pénétrant de la MC. Ces facteurs sont connus comme facteurs associés au risque de survenue d'une chirurgie. Le fait que la chirurgie était considérée comme critère d'échec, et qu'elle était présente dans plus de la moitié des patients en échec explique directement que ces deux facteurs ressortent ici.

Même si l'IFX est efficace dans le traitement des fistules péri-anales avec 55% de fermeture complète dans l'étude Present<sup>60</sup>, son efficacité semble moindre au cours du suivi<sup>98</sup>. Ainsi à S54 dans l'étude ACCENT II les auteurs rapportent 36% de cicatrisation de fistules, l'IFX permet aussi un meilleur maintien de la cicatrisation dans le temps avec moins de rechute sous traitement<sup>61</sup>.

A titre d'exemple l'optimisation est bien plus efficace dans les MC lumineuses (90% succès, )<sup>78</sup> que dans les MC fistulisées (efficace dans 57% des cas)<sup>61</sup> lorsque l'on majore les doses d'IFX à 10mg/kg/j. Le caractère sténosant est bien établi comme un facteur prédictif de récurrence dans la MC<sup>99</sup>.

Il n'est donc pas étonnant que ces deux caractéristiques phénotypiques de la MC ressortent comme facteurs prédictifs d'échec, leur lien étant déjà bien établi.

Dans la littérature certaines données biologiques sont prédictive de l'échec du traitement, comme le taux d'hémoglobine (<9.4g/dl)<sup>100</sup> malheureusement les données biologiques n'ont pas été monitorées au cours de notre étude rétrospective.

Une donnée que l'on aurait pu s'attendre à retrouver était l'impact de la durée d'évolution de la maladie sur la survenue d'un échec du traitement. Il existe des données discordantes dans la littérature. Nos résultats sont cependant concordants avec l'étude de Schnitzler<sup>76</sup> sur cet aspect. Plusieurs autres études rapportent une moindre efficacité des anti-TNF lorsque les durées d'évolution avant la mise sous anti-TNF des MC sont longues comme dans l'essai ACCENT I pour l'IFX<sup>59</sup> et l'essai CHARM<sup>64</sup> pour l'ADA. Cette différence est sûrement à rapporter à la durée du suivi sous anti-TNF, en effet ces deux dernières études n'ont qu'un suivi moyen d'un an sous anti-TNF, tandis que notre cohorte à un suivi moyen de 2 ans et demi et l'étude de Schnitzler un suivi de 5 ans. D'autre part les définitions de succès et d'échec ne sont pas toujours les mêmes entre les études rétrospectives et prospectives, les

critères sont plus stricts dans les études prospectives, souvent basés sur un score d'activité de la maladie non utilisé en pratique clinique courante.

L'absence de relation dans notre étude entre l'association de l'anti-TNF à un IS et le succès est probablement imputable à notre cohorte dont les maladies évoluaient depuis plusieurs années. De plus la majorité des patients de notre étude ont été traités selon une stratégie dite « Step-up », qui consiste à une escalade progressive des traitements selon l'évolution alors que récemment la stratégie « Top-down » (« taper fort » d'emblée et diminuer ensuite les traitements en cas de bonne réponse)<sup>101</sup>. En revanche chez les patients naïfs d'IS et de biothérapie comme dans l'étude SONIC<sup>73</sup> les avantages de la bithérapie IS-anti-TNF sont alors bien démontrés (meilleur taux de rémission). Au vue de la population étudiée il est donc logique que la bithérapie ne soit pas un facteur déterminant dans l'échec ou le succès de l'anti-TNF. D'autre part la forte proportion de patients sous bithérapie (70.3%) ne permet peut-être pas d'avoir la puissance suffisante pour démontrer un tel effet.

On note dans notre cohorte une tendance à plus d'échec lorsque l'indication du traitement est la présence de LAP ou une récurrence postopératoire. Dans le cas précis des LAP, la moindre efficacité du traitement a déjà été détaillée ci-dessus. Pour ce qui est de la prise en charge postopératoire, il est admis que l'IFX diminue la récurrence endoscopique<sup>102</sup>. Dans cette même étude il n'était pas démontré de différence significative à 1 an sur la symptomatologie clinique après une administration systématique après une résection iléale. Il faut cependant faire attention à ces résultats qui n'étaient pas l'objectif primaire de l'étude, d'autant plus lorsqu'on sait que les symptômes cliniques peuvent être liés à la prise en charge chirurgicale et non à la récurrence de la maladie. L'IFX est donc utilisé chez les patients à fort risque de récurrence postopératoire. Ces deux indications de traitement étant caractéristique de prises en charge difficile il n'est pas étonnant que l'on trouve cette tendance.

Le recours à l'optimisation a été nécessaire chez 40% des patients de notre cohorte. Le rapprochement des injections était préféré aux autres stratégies d'optimisation, il était utilisé chez 57% des malades. Ces résultats sont proches de ceux de la littérature. En effet dans l'étude de Sandborn<sup>88</sup> de MC sous ADA, 27% des patients nécessitaient un raccourcissement de l'intervalle entre les injections, dans l'étude de Schnitzler<sup>76</sup> 50% des patients ayant une MC sous IFX étaient optimisés dont 39.6% consistaient en un rapprochement des injections, de même que celle de Chaparro<sup>103</sup> où 41% des MC sous IFX bénéficiaient d'une escalade de dose, dans celle de Ouassalah 45% des RCH sous IFX nécessitaient une optimisation.<sup>100</sup> Le nombre d'optimisations réalisé consistait pour notre cohorte dans 28.8% un type



d'optimisation, dans 10.4% deux types d'optimisation et seulement dans 0.8% à trois types d'optimisation ou plus. Ces résultats sont proches de ceux retrouvés dans la cohorte de Schnitzler respectivement de 26%, 10%, 14% pour un, deux ou trois types ou plus de types d'optimisation. Nos stratégies d'optimisation sont identiques à celle de la littérature, il est intéressant de noter que ces stratégies sont à l'inverse de la médecine fondée par les preuves. Le switch a été démontré comme étant efficace en cas de perte de réponse à l'IFX par une étude prospective randomisée (étude GAIN)<sup>90</sup>. La majoration des doses d'IFX à 10mg/kg est supporté par l'analyse post-hoc des essais randomisés<sup>61,78</sup>. Cependant la majorité des équipes ont recours préférentiellement au raccourcissement des durées entre les injections qui n'a pas été testé prospectivement ni en post-hoc dans des essais randomisés. Leur conduite est dictée préférentiellement par la pénurie des médicaments dans ces maladies, le clinicien cherche à économiser les molécules qu'il a à disposition et ce avant le niveau de preuve de la littérature.

Soixante seize de nos patients (73% des patients optimisés) ont réellement bénéficié des stratégies d'optimisation.

Les patients optimisés étaient plus souvent des femmes et des MC. Ces paramètres sont difficiles à analyser ensemble car la plupart des études sont réalisées soit sous IFX soit sous ADA, soit selon le type de MICI : MC ou RCH, or dans notre étude les patients étaient analysés globalement. Cependant il ne paraît pas étonnant que les MC soient plus souvent optimisés car la sévérité est souvent plus importante que dans les RCH. Le sexe féminin prédominant dans la MC n'est probablement qu'un facteur confondant. De plus dans la littérature l'efficacité a beaucoup été étudiée, mais il y a peu d'étude à notre connaissance étudiant les facteurs prédictifs d'optimisation. Les études rapportent plutôt les facteurs de perte de réponse du traitement sans présager du recours par le clinicien à une optimisation. Par exemple dans l'étude de Chaparro, l'absence d'IS, le tabagisme au moment du diagnostic sont des facteurs prédictifs de perte de réponse du traitement, et donc potentiellement soit d'un échec, soit d'un recours à l'optimisation.<sup>103</sup> Dans la RCH, l'indication du traitement par IFX pour colite aiguë sévère est rapporté comme prédictif d'un recours à l'optimisation du traitement.<sup>100</sup>

On note aussi plusieurs facteurs prédictifs de perte de réponse: la présence d'Ac anti-IFX et la bithérapie avec un IS qui sont controversées, les injections discontinues d'IFX comme la démontré l'étude REACH<sup>104</sup> qui ne sont du coup plus utilisées

Dans notre analyse, les facteurs prédictifs d'échec des stratégies d'optimisation sont le sexe masculin, la présence de LAP et un traitement par ADA. La présence de LAP est un

résultat plutôt attendu, comme nous avons pu le discuter ci-dessus car l'évolution est plus souvent défavorable et les patients plus difficiles à traiter. L'ADA semble moins efficace que l'IFX au vue de nos résultats qui sont toutefois à prendre avec précautions compte tenu du caractère rétrospectif de l'analyse.

Devant la différence entre les patients mis sous IFX et ADA (de part leurs AMM), il nous a semblé plus judicieux de faire une analyse différente pour chacune de ces cohortes.

Dans le sous-groupe IFX, l'optimisation permettait d'éviter 59 échecs (79 %). Dans une étude rétrospective de MC sous IFX, Chaparro lui retrouve 96% d'efficacité de l'optimisation des doses d'IFX<sup>103</sup>, et Lin 80% d'efficacité avec une réponse durable dans le temps à 9 mois.<sup>105</sup> Ces résultats sont aussi proches de ceux d'une petite cohorte espagnole de 33 MC ayant bénéficiée d'une intensification des doses d'IFX, 83% des patients ont bénéficié de cette stratégie à court terme (6 mois) et les résultats chutaient avec le temps (plus que 69% à 12 mois).<sup>106</sup>

Les facteurs prédictifs d'optimisation sous IFX étaient les mêmes que dans l'analyse globale (sexe féminin, MC), s'y ajoutait aussi la présence de manifestations extra-digestives.

Ceci ne semble pas étonnant lorsque l'on sait que les manifestations extra-digestives peuvent être à elles seules parfois plus handicapantes que la maladie digestive en elle-même. L'IFX peut notamment être introduit en présence de manifestations rhumatologiques sévères ou encore cutanées récentes comme dans le pyoderma gangrenosum. L'utilisation de l'IFX est bien admise dans les indications rhumatologiques de la MC, car il est fréquemment utilisé au cours de leurs maladies inflammatoires rhumatologiques. Cependant aucune étude n'existe dans ces indications précises associées aux MICI. Il faut aussi noter la possibilité de spondylarthrite ankylosante ou de lupus érythémateux disséminé induits par les anti-TNF<sup>107</sup>. D'autre part une spondylarthrite latente pourrait émerger ou être induite par un effet paradoxal des anti-TNF, comme il a été rapporté la survenue de MICI chez des patients avec spondylarthrites sous anti-TNF<sup>108</sup>.

Dans le sous-groupe ADA, l'optimisation permettait d'éviter 18 échecs (60 %). Dans cette sous analyse, seule l'atteinte colique de la MC semblait significative. Cette cohorte étant très faible (65 patients), il est difficile d'en extrapoler les résultats. Cependant une explication de la surreprésentation des formes coliques de MC est son caractère plus sévère avec moins de recours chirurgical et une répercussion clinico-biologique majeure (inflammation sanguine et diarrhée). Ces caractéristiques étudiées en rétrospectif peuvent expliquer l'optimisation plus fréquente devant le tableau clinique bruyant de ces patients.

La comparaison de l'efficacité de l'optimisation de chacune des molécules s'est révélée être intéressante. En effet la stratégie d'optimisation de l'IFX permettait de manière significative d'éviter plus d'échec que celle de l'ADA (79 % versus 60 %). Cet élément est d'autant plus intéressant lorsqu'on le met en rapport avec le surcoût des stratégies d'optimisation.

Pour éviter un échec, il faut donc optimiser 1,2 patient sous IFX et 1,7 patient sous ADA. Lorsque l'on applique cette donnée au surcoût des stratégies d'optimisation, le surcoût du traitement anti-TNF annuel s'échelonne alors entre 5324 et 31 946 € par échec évité. Dans notre analyse de coût qui ne tient pas compte des dépenses annexes aux modalités d'administration (hôpitaux de jour, infirmière à domicile...). De même nous avons estimé les surcoûts liés à l'IFX pour un patient type à poids fixe, sans tenir compte des pertes liées aux restes de flacon non utilisés. Le surcoût de l'optimisation de l'ADA pour éviter un échec est alors plus cher que celui de l'IFX. La seule exception est la stratégie d'optimisation maximale de l'IFX à 10mg/kg/4Sem qui coûte 31 946 € par échec évité. Cependant le clinicien n'a recourt à cette optimisation que de manière exceptionnelle, à titre d'exemple seulement 1 patients dans le service a cette dose en début d'année 2013.

Ce coût n'est pas négligeable, mais il évite un coût certain en termes d'hospitalisation pour poussée ou intervention chirurgicale (coût global de prise en charge d'une rechute), sans compter le surcoût pour la population lié aux arrêts de travail par exemple. L'étude de Schnitzler<sup>76</sup> retrouve 62.7% d'hospitalisation chez les patients en échec du traitement anti-TNF alors qu'il n'est que de 25.7% chez les patients qui ont un traitement par IFX toutes les 8 S. Le recours à la chirurgie est de même plus élevée en cas d'échec ( $p < 0.02$ ). Il paraît donc inconcevable de ne pas utiliser ces stratégies quand on voit leur efficacité certaine, associé à moins d'hospitalisations. Il serait cependant très intéressant de pouvoir effectuer une comparaison médico-économique des surcoûts des rechutes comparés au coût de l'optimisation.

Les points forts de notre étude sont une étude du devenir sous anti-TNF de patients atteints de MICI dans la vraie vie avec un suivi moyen de 2 ans et demie. Avec notamment la première étude à notre connaissance des facteurs prédictifs de recours à une optimisation du traitement. De même une analyse de surcoût liée aux stratégies d'optimisation a été réalisée pour justifier son utilisation auprès des budgets de l'hôpital.

Les points faibles de notre étude sont évidemment le caractère rétrospectif de l'étude qui pose des limitations dans l'interprétation des résultats. L'appréciation des cliniciens et leur prise en charge n'étaient de ce fait pas strictement standardisées. L'étude de patients avec des maladies anciennes évoluant depuis 9 ans en moyenne, et qui ont donc bénéficié d'une prise en charge reposant sur une escalade thérapeutique dites « Step-up », alors que de nos jours la tendance est plutôt à une stratégie « Top-down » même si leur différence d'efficacité n'a été démontrée qu'en terme de cicatrisation muqueuse.<sup>101</sup> La comparaison des patients sous IFX et ADA est difficile à interpréter devant l'absence de randomisation mais elle semble cependant dégager une tendance qui ne pourrait être confirmée que par un essai contrôlé randomisé. Cependant les 2 cliniciens qui suivaient la totalité des patients avaient tendance à mettre des patients moins grave sous ADA. Dans les faits, les patients avec LAP ou en prévention de la récurrence postopératoire étaient le plus souvent mis sous IFX compte tenu de l'AMM,<sup>102</sup> de même pour les poussées sévères nécessitant un monitoring étroit des patients. En effet, pour les patients nécessitant l'instauration du traitement en milieu hospitalier l'IFX était introduit comme dans l'étude CYSIF pour la RCH.<sup>109</sup>

Le fait de ne pas avoir étudié et inclus dans notre stratégie thérapeutique le recours aux dosages d'anti-TNF dans le sang et aux taux d'Ac pourrait être vu comme un point faible de notre étude, mais le bénéfice réel de ces dosages ne concernerait qu'un faible nombre de patients. L'optimisation n'a concerné qu'1/3 de la cohorte (104 patients), elle a permis le plus souvent d'éviter un échec du traitement. L'apport des dosages d'Ac et des taux sériques d'anti-TNF ne concernerait donc que les patients en échec de cette optimisation soit 27 patients sur les 300 patients initiaux, sans que cela présage de leur bénéfice. Dans une étude très récente du centre de Louvain, seule une infliximabémie basse semble prédictive d'une perte de réponse au cours du suivi, tandis que l'intérêt des Ac semble beaucoup plus limitée<sup>110</sup>. Toutefois la mise en place de l'implémentation des dosages d'Ac et d'infliximabémie en méthode de routine est en cours au CHU de Rouen.

## Conclusion

Ce travail rétrospectif rapporte un taux d'échec du traitement anti-TNF à 22.7%. Le recours à une optimisation du traitement anti-TNF chez 40% de nos patients permet d'éviter un grand nombre d'échec chez 74% des patients optimisés.

Des caractéristiques phénotypiques ont été isolées pour prédire le risque d'avoir recours à l'optimisation (sexe féminin, MC) ainsi que ces chances de succès (sexe féminin, LAP, anti-TNF de 1<sup>ère</sup> ligne par IFX).

L'optimisation du traitement par IFX semble permettre d'éviter plus d'échec que l'ADA, pour un coût moindre. Si un essai prospectif contrôlé serait souhaitable, il ne verra probablement jamais le jour et perdra son intérêt avec l'arrivée de nouvelles molécules sur le marché. Les résultats de coûts devront quant-à eux être confirmés par une étude médico-économique prenant en compte l'ensemble des variables et les coûts indirects induits.

## Références

1. Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjaer M, Bak Andersen I, Wewer V, Norregaard P, Moesgaard F, Bendtsen F, Munkholm P. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *The American journal of gastroenterology* 2006;101(6):1274-82.
2. Yapp TR, Stenson R, Thomas GA, Lawrie BW, Williams GT, Hawthorne AB. Crohn's disease incidence in Cardiff from 1930: an update for 1991-1995. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2000;12(8):907-11.
3. Rubin GP, Hungin AP, Kelly PJ, Ling J. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2000;14(12):1553-9.
4. Loftus CG, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ, 3rd, Sandborn WJ. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflammatory bowel diseases* 2007;13(3):254-61.
5. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, Fedorak R, Israel D, Blanchard JF. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *The American journal of gastroenterology* 2006;101(7):1559-68.
6. Pinchbeck BR, Kirdeikis J, Thomson AB. Inflammatory bowel disease in northern Alberta. An epidemiologic study. *Journal of clinical gastroenterology* 1988;10(5):505-15.
7. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Wajda A. Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-based study. *American journal of epidemiology* 1999;149(10):916-24.
8. Gunesh S, Thomas GA, Williams GT, Roberts A, Hawthorne AB. The incidence of Crohn's disease in Cardiff over the last 75 years: an update for 1996-2005. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2008;27(3):211-9.

9. Molinie F, Gower-Rousseau C, Yzet T, Merle V, Grandbastien B, Marti R, Lerebours E, Dupas JL, Colombel JF, Salomez JL, Cortot A. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut* 2004;53(6):843-8.
10. Latour P, Louis E, Belaiche J. Incidence of inflammatory bowel disease in the area of Liege: a 3 years prospective study (1993-1996). *Acta gastro-enterologica Belgica* 1998;61(4):410-3.
11. Ott C, Obermeier F, Thielers S, Kemptner D, Bauer A, Scholmerich J, Rogler G, Timmer A. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2008;20(9):917-23.
12. Yang SK, Hong WS, Min YI, Kim HY, Yoo JY, Rhee PL, Rhee JC, Chang DK, Song IS, Jung SA, Park EB, Yoo HM, Lee DK, Kim YK. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in the Songpa-Kangdong District, Seoul, Korea, 1986-1997. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2000;15(9):1037-42.
13. Sood A, Midha V, Sood N, Bhatia AS, Avasthi G. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Punjab, North India. *Gut* 2003;52(11):1587-90.
14. Edouard A, Paillaud M, Merle S, Orhan C, Chenayer-Panelatti Dagger M. Incidence of inflammatory bowel disease in the French West Indies (1997-1999). *Gastroenterologie clinique et biologique* 2005;29(8-9):779-83.
15. Thia KT, Loftus EV, Jr., Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *The American journal of gastroenterology* 2008;103(12):3167-82.
16. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140(6):1785-94.
17. Auvin S, Molinie F, Gower-Rousseau C, Brazier F, Merle V, Grandbastien B, Marti R, Lerebours E, Dupas JL, Colombel JF, Salomez JL, Cortot A, Turck D. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988-1999). *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2005;41(1):49-55.
18. Kelsen J, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease: the difference between children and adults. *Inflammatory bowel diseases* 2008;14 Suppl 2:S9-11.
19. Langholz E, Munkholm P, Krasilnikoff PA, Binder V. Inflammatory bowel diseases with onset in childhood. Clinical features, morbidity, and mortality in a regional cohort. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1997;32(2):139-47.

20. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, Laberenne JE, Salomez JL, Lerebours E, Turck D, Cortot A, Gower-Rousseau C, Colombel JF. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007). *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011;33(10):1133-42.
21. Gearry RB, Richardson A, Frampton CM, Collett JA, Burt MJ, Chapman BA, Barclay ML. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. *Inflammatory bowel diseases* 2006;12(10):936-43.
22. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996;39(5):690-7.
23. Fireman Z, Grossman A, Lilos P, Eshchar Y, Theodor E, Gilat T. Epidemiology of Crohn's disease in the Jewish population of central Israel, 1970-1980. *The American journal of gastroenterology* 1989;84(3):255-8.
24. Zvidi I, Hazazi R, Birkenfeld S, Niv Y. The prevalence of Crohn's disease in Israel: a 20-year survey. *Digestive diseases and sciences* 2009;54(4):848-52.
25. Goh K, Xiao SD. Inflammatory bowel disease: a survey of the epidemiology in Asia. *Journal of digestive diseases* 2009;10(1):1-6.
26. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences* 1989;34(12):1841-54.
27. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *The New England journal of medicine* 2001;344(11):808-14.
28. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99(4):956-63.
29. Olaison G, Smedh K, Sjobahl R. Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically visualised ileal ulcers preceding symptoms. *Gut* 1992;33(3):331-5.
30. D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, Baert F, Penninckx F, Rutgeerts P. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology* 1998;114(2):262-7.
31. Oberhuber G, Stangl PC, Vogelsang H, Schober E, Herbst F, Gasche C. Significant association of strictures and internal fistula formation in Crohn's disease. *Virchows Arch* 2000;437(3):293-7.



32. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus Jr EV, Pena AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 2005;19 Suppl A:5-36.
33. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49(6):777-82.
34. Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJ. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn disease. *Annals of internal medicine* 2001;135(10):906-18.
35. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1995;30(7):699-706.
36. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, Rogler G, Schoepfer AM. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *The American journal of gastroenterology* 2011;106(1):110-9.
37. Solberg IC, Vatn MH, Hoie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, Moum B, Lygren I. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(12):1430-8.
38. Sands BE, Arsenault JE, Rosen MJ, Alsahli M, Bailen L, Banks P, Bensen S, Bousvaros A, Cave D, Cooley JS, Cooper HL, Edwards ST, Farrell RJ, Griffin MJ, Hay DW, John A, Lidofsky S, Olans LB, Peppercorn MA, Rothstein RI, Roy MA, Saletta MJ, Shah SA, Warner AS, Wolf JL, Vecchio J, Winter HS, Zawacki JK. Risk of early surgery for Crohn's disease: implications for early treatment strategies. *The American journal of gastroenterology* 2003;98(12):2712-8.
39. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Tiret E, Gendre JP. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005;54(2):237-41.
40. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, Merle V, Salomez JL, Branche J, Marti R, Lerebours E, Cortot A, Gower-Rousseau C, Colombel JF.

Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008;135(4):1106-13.

41. Canavan C, Abrams KR, Mayberry JF. Meta-analysis: mortality in Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2007;25(8):861-70.

42. Moum B, Ekbom A, Vatn MH, Elgjo K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *The American journal of gastroenterology* 1999;94(6):1564-9.

43. Joo M, Odze RD. Rectal sparing and skip lesions in ulcerative colitis: a comparative study of endoscopic and histologic findings in patients who underwent proctocolectomy. *The American journal of surgical pathology* 2010;34(5):689-96.

44. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1996;31(3):260-6.

45. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994;107(1):3-11.

46. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Kjellefold O, Schulz T, Vatn MH, Moum B. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflammatory bowel diseases* 2006;12(7):543-50.

47. Hoie O, Wolters FL, Riis L, Bernklev T, Aamodt G, Clofent J, Tsianos E, Beltrami M, Odes S, Munkholm P, Vatn M, Stockbrugger RW, Moum B. Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years. *Gastroenterology* 2007;132(2):507-15.

48. Palli D, Trallori G, Saieva C, Tarantino O, Edili E, D'Albasio G, Pacini F, Masala G. General and cancer specific mortality of a population based cohort of patients with inflammatory bowel disease: the Florence Study. *Gut* 1998;42(2):175-9.

49. Duchmann R, Kaiser I, Hermann E, Mayet W, Ewe K, Meyer zum Buschenfelde KH. Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD). *Clinical and experimental immunology* 1995;102(3):448-55.

50. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007;448(7152):427-34.

51. Papadakis KA, Targan SR. Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors. *Gastroenterology* 2000;119(4):1148-57.

52. Grell M, Becke FM, Wajant H, Mannel DN, Scheurich P. TNF receptor type 2 mediates thymocyte proliferation independently of TNF receptor type 1. *European journal of immunology* 1998;28(1):257-63.
53. Reimund JM, Wittersheim C, Dumont S, Muller CD, Baumann R, Poindron P, Duclos B. Mucosal inflammatory cytokine production by intestinal biopsies in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Journal of clinical immunology* 1996;16(3):144-50.
54. MacDonald TT, Monteleone G, Pender SL. Recent developments in the immunology of inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of immunology* 2000;51(1):2-9.
55. Scallon BJ, Trinh H, Nedelman M, Brennan FM, Feldmann M, Ghrayeb J. Functional comparisons of different tumour necrosis factor receptor/IgG fusion proteins. *Cytokine* 1995;7(8):759-70.
56. Eissner G, Kolch W, Scheurich P. Ligands working as receptors: reverse signaling by members of the TNF superfamily enhance the plasticity of the immune system. *Cytokine & growth factor reviews* 2004;15(5):353-66.
57. Sandborn WJ, Hanauer SB. Antitumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease: a review of agents, pharmacology, clinical results, and safety. *Inflammatory bowel diseases* 1999;5(2):119-33.
58. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *The New England journal of medicine* 1997;337(15):1029-35.
59. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359(9317):1541-9.
60. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *The New England journal of medicine* 1999;340(18):1398-405.
61. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *The New England journal of medicine* 2004;350(9):876-85.
62. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE,

Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine* 2005;353(23):2462-76.

63. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130(2):323-33; quiz 591.

64. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132(1):52-65.

65. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, Panaccione R, Fedorak RN, Tighe MB, Huang B, Kampman W, Lazar A, Thakkar R. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011;60(6):780-7.

66. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, Kron M, Tighe MB, Lazar A, Thakkar RB. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;142(2):257-65 e1-3.

67. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M, Bernstein CN, Staun M, Thomsen OO, Innes A. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;129(3):807-18.

68. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, Bloomfield R, Schreiber S. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *The New England journal of medicine* 2007;357(3):228-38.

69. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J, Bloomfield R, Sandborn WJ. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *The New England journal of medicine* 2007;357(3):239-50.

70. Allez M, Vermeire S, Mozziconacci N, Michetti P, Laharie D, Louis E, Bigard MA, Hebuterne X, Treton X, Kohn A, Marteau P, Cortot A, Nichita C, van Assche G, Rutgeerts P, Lemann M, Colombel JF. The efficacy and safety of a third anti-TNF monoclonal antibody in Crohn's disease after failure of two other anti-TNF antibodies. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2010;31(1):92-101.

71. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, Tremaine WJ, Johnson T, Diehl NN, Zinsmeister AR. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001;121(5):1088-94.
72. Van den Brande JM, Braat H, van den Brink GR, Versteeg HH, Bauer CA, Hoedemaeker I, van Montfrans C, Hommes DW, Peppelenbosch MP, van Deventer SJ. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;124(7):1774-85.
73. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *The New England journal of medicine* 2010;362(15):1383-95.
74. Toruner M, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, Colombel JF, Egan LJ. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134(4):929-36.
75. Mackey AC, Green L, Liang LC, Dinndorf P, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2007;44(2):265-7.
76. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, Rutgeerts P. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009;58(4):492-500.
77. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, G DH, Carbonez A, Rutgeerts P. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *The New England journal of medicine* 2003;348(7):601-8.
78. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Hanauer SB. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126(2):402-13.
79. Yamada A, Sono K, Hosoe N, Takada N, Suzuki Y. Monitoring functional serum antitumor necrosis factor antibody level in Crohn's disease patients who maintained and those who lost response to anti-TNF. *Inflammatory bowel diseases* 2010;16(11):1898-904.
80. Xu Z, Seitz K, Fasanmade A, Ford J, Williamson P, Xu W, Davis HM, Zhou H. Population pharmacokinetics of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Journal of clinical pharmacology* 2008;48(6):681-95.

81. Pink AE, Fonia A, Allen MH, Smith CH, Barker JN. Antinuclear antibodies associate with loss of response to antitumour necrosis factor-alpha therapy in psoriasis: a retrospective, observational study. *The British journal of dermatology* 2010;162(4):780-5.
82. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, Van Steen K, Esters N, Joossens S, Bossuyt X, Rutgeerts P. Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment in Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gastroenterology* 2003;125(1):32-9.
83. Maser EA, Vilella R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(10):1248-54.
84. Pariente B, Pineton de Chambrun G, Krzysiek R, Desroches M, Louis G, De Cassan C, Baudry C, Gornet JM, Desreumaux P, Emilie D, Colombel JF, Allez M. Trough levels and antibodies to infliximab may not predict response to intensification of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 2012;18(7):1199-206.
85. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut* 2010;59(1):49-54.
86. Peyrin-Biroulet L, Desreumaux P, Sandborn WJ, Colombel JF. Crohn's disease: beyond antagonists of tumour necrosis factor. *Lancet* 2008;372(9632):67-81.
87. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A, Keystone EC. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2002;46(6):1451-9.
88. Sandborn WJ, Colombel JF, Schreiber S, Plevy SE, Pollack PF, Robinson AM, Chao J, Mulani P. Dosage adjustment during long-term adalimumab treatment for Crohn's disease: clinical efficacy and pharmacoeconomics. *Inflammatory bowel diseases* 2011;17(1):141-51.
89. Kopylov U, Mantzaris GJ, Katsanos KH, Reenaers C, Ellul P, Rahier JF, Israeli E, Lakatos PL, Fiorino G, Cesarini M, Tsianos EV, Louis E, Ben-Horin S. The efficacy of shortening the dosing interval to once every six weeks in Crohn's patients losing response to maintenance dose of infliximab. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011;33(3):349-57.
90. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, D'Haens G, Li J, Rosenfeld MR, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2007;146(12):829-38.



91. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, Magdelaine-Beuzelin C, Ferrante M, Degenne D, Claes K, Coopman T, Van Schuerbeek N, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009;137(5):1628-40.
92. Van Assche G, Vermeire S, Ballet V, Gabriels F, Noman M, D'Haens G, Claessens C, Humblet E, Vande Casteele N, Gils A, Rutgeerts P. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. *Gut* 2012;61(2):229-34.
93. Afif W, Loftus EV, Jr., Faubion WA, Kane SV, Bruining DH, Hanson KA, Sandborn WJ. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology* 2010;105(5):1133-9.
94. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, Ternant D, Watier H, Paintaud G, Rutgeerts P. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008;134(7):1861-8.
95. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007;56(9):1226-31.
96. Sokol H, Seksik P, Carrat F, Nion-Larmurier I, Vienne A, Beaugerie L, Cosnes J. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut* 2010;59(10):1363-8.
97. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996;110(2):424-31.
98. Gaertner WB, Decanini A, Mellgren A, Lowry AC, Goldberg SM, Madoff RD, Spencer MP. Does infliximab infusion impact results of operative treatment for Crohn's perianal fistulas? *Diseases of the colon and rectum* 2007;50(11):1754-60.
99. Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, Hesselink-van de Kruijs MA, Cilissen M, Engels LG, Van Deursen C, Hameeteman WH, Wolters FL, Russel MG, Stockbrugger RW. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology* 2009;104(2):371-83.
100. Oussalah A, Evesque L, Laharie D, Roblin X, Boschetti G, Nancey S, Filippi J, Flourie B, Hebuterne X, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. A multicenter experience with

infliximab for ulcerative colitis: outcomes and predictors of response, optimization, colectomy, and hospitalization. *The American journal of gastroenterology* 2010;105(12):2617-25.

101. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, De Vos M, van Deventer S, Stitt L, Donner A, Vermeire S, Van de Mierop FJ, Coche JC, van der Woude J, Ochsenkuhn T, van Bodegraven AA, Van Hootegem PP, Lambrecht GL, Mana F, Rutgeerts P, Feagan BG, Hommes D. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371(9613):660-7.

102. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, Harrison J, Plevy SE. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009;136(2):441-50 e1; quiz 716.

103. Chaparro M, Panes J, Garcia V, Manosa M, Esteve M, Merino O, Andreu M, Gutierrez A, Gomollon F, Cabriada JL, Montoro MA, Mendoza JL, Nos P, Gisbert JP. Long-term durability of infliximab treatment in Crohn's disease and efficacy of dose "escalation" in patients losing response. *Journal of clinical gastroenterology* 2011;45(2):113-8.

104. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, Liu G, Travers S, Heuschkel R, Markowitz J, Cohen S, Winter H, Veereman-Wauters G, Ferry G, Baldassano R. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;132(3):863-73; quiz 1165-6.

105. Lin KK, Velayos F, Fisher E, Terdiman JP. Durability of infliximab dose intensification in Crohn's disease. *Digestive diseases and sciences* 2011;57(4):1013-9.

106. Chaparro M, Martinez-Montiel P, Van Domselaar M, Bermejo F, Perez-Calle JL, Casis B, Roman AL, Algaba A, Mate J, Gisbert JP. Intensification of infliximab therapy in Crohn's disease: efficacy and safety. *Journal of Crohn's & colitis* 2012;6(1):62-7.

107. Mocci G, Marzo M, Papa A, Armuzzi A, Guidi L. Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: Focus on inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis* 2013.

108. Fouache D, Goeb V, Massy-Guillemant N, Avenel G, Bacquet-Deschryver H, Kozyreff-Meurice M, Menard JF, Muraine M, Savoye G, Le Loet X, Tharasse C, Vittecoq O. Paradoxical adverse events of anti-tumour necrosis factor therapy for spondyloarthropathies: a retrospective study. *Rheumatology (Oxford, England)* 2009;48(7):761-4.

109. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, Zerbib F, Savoye G, Nachury M, Moreau J, Delchier JC, Cosnes J, Ricart E, Dewit O, Lopez-Sanroman A,



Dupas JL, Carbonnel F, Bommelaer G, Coffin B, Roblin X, Van Assche G, Esteve M, Farkkila M, Gisbert JP, Marteau P, Nahon S, de Vos M, Franchimont D, Mary JY, Colombel JF, Lemann M. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9857):1909-15.

110. Vande Casteele N, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S, Rutgeerts P, Vermeire S. Antibody Response to Infliximab and its Impact on Pharmacokinetics can be Transient. *The American journal of gastroenterology* 2013.

## Résumé

L'objectif de notre travail a été de déterminer de manière rétrospective le devenir des patients suivis pour une MICI sous anti-TNF au CHU de Rouen. L'objectif principal de l'étude était d'analyser les facteurs prédictifs d'échec des traitements anti-TNF et d'évaluer les stratégies d'optimisation. Les objectifs secondaires étaient d'identifier les patients qui nécessitent une optimisation et en tirent bénéfice, de l'évaluer selon le type d'anti-TNF utilisé et d'apprécier les surcoûts de ces stratégies.

Notre étude a été réalisée sur une cohorte de 300 MICI comprenant 71.7% de MC, avec un âge moyen de 37 ans, 56% de femmes et une maladie qui évoluait depuis 9 années. Elle a mis en évidence un échec des anti-TNF dans 22.7% des cas. Les facteurs prédictifs d'évolution vers un échec du traitement étaient : la présence de LAP et le caractère sténosant et pénétrant de la MC.

Les stratégies d'optimisation sont utilisés chez 40% des patients ce qui permet d'éviter une évolution défavorable chez 74% d'entre eux. Avec un taux d'échec cette stratégie qui variait selon la molécule employée, de 21% dans le cas de l'IFX à 40% dans le cas de l'ADA. Les facteurs associés avec le recours à une stratégie d'optimisation sont le sexe féminin et la MC. Le surcoût médicamenteux de la stratégie d'optimisation s'échelonnait entre 5324 et 31 946 € (pour éviter un échec du traitement par an).

Dans ce travail, l'échec des anti-TNF est retrouvé dans 22.7% de nos patients. Les stratégies d'optimisation semblent plus efficaces avec l'IFX.

### Mots-clés :

MICI- Anti-TNF- Echec – Succès - Optimisation – Perte de réponse - Stratégie - Coût